



INDIRA VALADÊ CARVALHO

“INCIDÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS
AOS MEDICAMENTOS (EAM) NA UNIDADE DE EMERGÊNCIA
REFERENCIADA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNICAMP”

Campinas

2013



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

INDIRA VALADÊ CARVALHO

“INCIDÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS AOS
MEDICAMENTOS (EAM) NA UNIDADE DE EMERGÊNCIA REFERENCIADA
PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP”

Orientador (a): Prof^a Dr^a Patrícia Moriel

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestra em Ciências Médicas, área de concentração em Ciências Biomédicas.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO

**DEFENDIDA PELA ALUNA INDIRA VALADÊ CARVALHO
E ORIENTADA PELA PROF^a DR^a PATRÍCIA MORIEL**
Assinatura do orientador

Campinas

2013

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

C253i Carvalho, Indira Valadê, 1988-
Incidência e caracterização de eventos adversos aos medicamentos (EAM) na unidade de emergência referenciada pediátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP / Indira Valadê Carvalho. – Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Patrícia Moriel.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Farmácia. 2. Serviço de farmácia hospitalar. 3. Farmacovigilância. 4. Medicina de emergência. 5. Crianças. I. Moriel, Patrícia, 1972-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Incidence and characterization of adverse drug events in the referenced pediatric emergency unit of Clinical Hospital of UNICAMP

Palavras-chave em inglês:

Pharmacy
Pharmacy service, Hospital
Pharmacovigilance
Emergency medicine
Children

Área de concentração: Ciências Biomédicas

Titulação: Mestra em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Patrícia Moriel [Orientador]
Diogo Pilger
Angélica Zaninelli Schreiber

Data de defesa: 16-08-2013

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

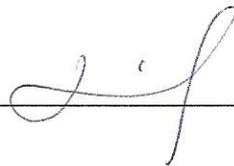
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

INDIRA VALADÊ CARVALHO

Orientador (a) PROF(A). DR(A). PATRÍCIA MORIEL

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). PATRÍCIA MORIEL



2. PROF(A). DR(A). DIOGO PILGER



3. PROF(A). DR(A). ANGÉLICA ZANINELLI SCHREIBER



Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas

Data: 16 de agosto de 2013

Dedico este trabalho

Ao meu pai, Pascoal, meu exemplo de caráter e dignidade.

A minha mãe, Jussara. Se existirem vidas além desta, quero sempre ter o privilégio de ser sua filha. Seu amor incondicional, carinho e dedicação foram essenciais durante cada passo desta jornada.

Ao meu irmão, amigo e companheiro, Lucas, pelo amor que dispensa qualquer comentário.

Agradecimentos

A Deus, que sempre guiou meus passos por caminhos iluminados.

A minha orientadora, Patrícia Moriel, pela oportunidade, incentivo e sabedoria.

Aos meus pais, por acreditarem nos meus sonhos e apoiarem com amor minhas decisões.

Ao meu irmão, Lucas, pelo amor, carinho e pelas risadas, que fizeram qualquer obstáculo parecer uma pequenina pedra.

Ao Si, pela paciência, amor, carinho e companheirismo.

A equipe da Unidade de Emergência Pediátrica, em especial ao Dr. Marcelo Conrado Reis e Dra. Rachel Alvarenga de Queiroz, pelo carinho e atenção.

A Rose e Vanessa, grandes companheiras de trabalho, pela dedicação e amizade.

A Estatística da Faculdade de Ciências Médicas, pela realização das análises.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pelo financiamento.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

RESUMO

A segurança na utilização de medicamentos tornou-se um tema altamente discutido nas políticas de saúde, em parte devido a pesquisas que demonstram a ocorrência de importantes eventos adversos aos medicamentos (EAM) causados por fármacos comumente utilizados. Poucos estudos em pediatria quantificam os EAM, o que demonstra a necessidade da condução de mais estudos com esta faixa etária. O objetivo deste trabalho foi realizar uma análise prospectiva sobre a incidência de EAM e estabelecer o perfil de adesão à farmacoterapia de uso contínuo em pacientes pediátricos admitidos em uma unidade de emergência. Trata-se, portanto, de um estudo transversal, com duração de um ano (julho/2011 a junho/2012), conduzido na Unidade de Emergência Referenciada Pediátrica do Hospital de Clínicas da (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Os EAM foram identificados, quantificados e caracterizados em 7 categorias (reação adversa ao medicamento; não adesão; inefetividade terapêutica; uso inadequado do medicamento; interação medicamentosa; intoxicação e queixa técnica) e classificados segundo a gravidade obedecendo aos critérios do CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). As reações adversas aos medicamentos foram classificadas pela causalidade, segundo Algoritmo de Naranjo. Para os pacientes em tratamento medicamentoso em regime contínuo, foi avaliado o grau de adesão à terapia proposta utilizando o Teste de Morisky-Green. No período de estudo foram admitidos na unidade de emergência 20.441 pacientes e 1723 (8,4%) foram atendidos pela farmacêutica responsável pelo projeto. Destes, 199 (11,5%) foram admitidos em decorrência de pelo menos um EAM e fazem parte da “População EAM” e 226 (13,2%) relataram o uso de pelo menos um medicamento em regime contínuo e por isso foram incluídos na “População Adesão”. O evento de maior frequência foi uso inadequado do medicamento, identificado em 39,3% dos casos. O principal medicamento envolvido nos casos de reação adversa ao medicamento, não adesão e uso inadequado foi a Amoxicilina (26,0%). Nos casos em que mais de um medicamento estava envolvido em um ou mais eventos, notou-se que a maioria

dos medicamentos causadores dos EAM provinha de medicamentos prescritos (85,8%). Foi observada maior ocorrência de EAM de gravidade leve (62,9%) e, ao estudo da causalidade das reações adversas, apenas 1 caso foi classificado como definido (2,4%). Quanto às características do perfil de adesão à farmacoterapia prescrita, houve predomínio de alta adesão (62,2%) principalmente entre crianças de 0 a 9 anos. Este trabalho demonstra uma alta incidência de EAM relacionados a admissão de pacientes pediátricos em unidade de emergência. A carência de informações e de estudos publicados na área demonstra a necessidade de estímulo a pesquisas nos grandes polos de saúde no Brasil os quais poderão demonstrar o real problema de eventos adversos aos medicamentos na pediatria, podendo com isso estabelecer propostas de ações mais efetivas para o uso racional de medicamentos nesta faixa etária o que ressalta a importância da atuação do farmacêutico clínico através da atenção farmacêutica, para orientar e intervir no uso correto dos medicamentos.

Palavras-chave: Farmácia, serviço de farmácia hospitalar, farmacovigilância, toxicidade de drogas, adesão ao tratamento farmacológico, medicina de emergência, crianças.

ABSTRACT

The safety drug utilization has become a highly visible topic in health politics, due in part to research suggesting that there are important adverse drug events (ADE) caused by commonly used medications. Few pediatric studies quantify the ADE, this fact demonstrates the necessity of conducting further research with this age group. The objective of this study was to realize a prospective analysis on the incidence of ADE and to establish the profile of adherence to pharmacotherapy of continuous use in pediatric patients admitted to an emergency unit. This study was transversal with lasting one year (July/2011 to June/2012), conducted at the Emergency Pediatric Unit, Hospital de Clinicas (HC), State University of Campinas (UNICAMP). The ADE were identified, quantified and characterized in seven categories: (adverse drug reaction, non-compliance, treatment ineffectiveness, inappropriate use of medication, drug interactions, toxicity, technical defect) and classified by severity according to the criteria of the CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). The adverse drug reactions were classified by causality, second to Naranjo algorithm, and type (organ involved). For patients under treatment in continuous, the degree of adherence to therapy proposal was evaluated using the Morisky-Green test. During the study period 20,441 patients were admitted and 1,723 (8.4%) were attended by the pharmaceutical responsible for the project. Of these, 199 (11.5%) were admitted with at least one ADE and form part of the "Population ADE"; and 226 (13.2%) were evaluated because of administering at least one drug in continuous and so were included in the "Population Adherence". The most frequent event was inappropriate use of the drug, identified in 39.3% of cases. The main drug involved in cases of adverse reaction to medication, non-compliance and inappropriate use was Amoxicillin (26.0%). In cases where more than one drug was involved in one or more events, it was noted that most of the drugs that cause ADE came from prescription drugs (85.8%). There was higher occurrence of ADE mild severity (62.9%), and the study of causality of adverse events, only 1 case was classified as definite (2.4%). Regarding the characteristics of the profile of adherence to

pharmacotherapy prescribed, were higher in adherence (62.2%) mainly children aged 0 to 9 years. This work demonstrates a high incidence of ADE related to admission of pediatric patients in emergency unit. The lack of information and studies published in the area demonstrates the need to stimulate research in major health centers in Brazil which will demonstrate the real problem of adverse drug events in pediatric, and this may establish proposals for more effective actions for rational drug use in this age group which emphasizes the importance of the role of the clinical pharmacist through pharmaceutical care to guide and intervene in the correct use of medicines.

Key-words: Pharmacy, pharmacy service hospital, pharmacovigilance, drug toxicity, adherence to pharmacological treatment, emergency medicine, children.

LISTAS DE ABREVIATURAS

EAM = Evento adverso ao medicamento

FDA = *Food and Drug Administration*

ANVISA = Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RDC = Resolução da Diretoria Colegiada

RAM = Reação adversa ao medicamento

IT = Inefetividade terapêutica

QT = Queixa técnica

IM = Interação medicamentosa

OMS = Organização Mundial da Saúde

SAC = Serviço de Atendimento ao Consumidor

DOT = Terapia Diretamente Observada

UER = Unidade de Emergência Referenciada

HC = Hospital de Clínicas

SISNEP = Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa

TCLE = Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

ATC = *Anatomical Therapeutic Chemical*

CID = Classificação Internacional de Doenças

IRA = Insuficiência respiratória aguda

TCE = Trauma crânio-encefálico

SNC = Sistema nervoso central

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estudos clínicos – farmacovigilância pré e pós comercialização	20
Quadro 1: Classificação e descrição de Eventos Adversos aos Medicamentos ..	41
Quadro 2: Classificação CTCAE	42
Quadro 3: Algoritmo de Naranjo	43
Quadro 4: Classes da Causalidade – Algoritmo de Naranjo	43
Quadro 5: Questionário de Morisky-Green.....	45
Quadro 6: Classificação por grupos de diagnóstico	46
Figura 2: Fluxograma de atendimento e alocação de pacientes nas populações “EAM” e “Adesão”.....	49
Tabela 1: Características iniciais dos pacientes incluídos no estudo	50
Tabela 2: Número de eventos adversos aos medicamentos por paciente (população geral e população EAM)	51
Tabela 3: Tabela de referência cruzada para análise do perfil de faixa etária da população com e sem EAM.....	52
Tabela 4: Característica da população EAM relacionada ao sexo	53
Tabela 5: Frequência de EAM em relação à população geral e população EAM.	54
Tabela 6: Frequência de EAM relacionado à faixa etária	54
Figura 3: Características dos pacientes “População EAM” em relação ao número médio de eventos adversos aos medicamentos identificados nesta população ..	55
Tabela 7: Subclassificação dos EAM identificados na população de estudo em relação ao próprio EAM e em relação ao número total de EAM identificados.....	56
Tabela 8: Principais classes terapêuticas envolvidas nos EAM	58
Tabela 9: Principais medicamentos envolvidos em cada EAM	61
Tabela 10: Perfil de medicamentos prescritos e automedicados responsáveis pela admissão decorrente de EAM	62
Tabela 11: Características demográficas dos pacientes incluídos no estudo	64
Tabela 12: Número de medicamentos em uso contínuo por parte dos 226 pacientes incluídos no estudo	65

Tabela 13: Dados sobre as classes terapêuticas dos medicamentos em uso contínuo pelos pacientes entrevistados de acordo com o sistema de classificação <i>Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)</i>	66
Tabela 14: Perfil de adesão ao tratamento em regime contínuo na população de estudo	67
Tabela 15: Relação entre índice de adesão e a faixa etária da população estudada	68
Tabela 16: Relação entre sexo e grau de adesão do grupo de estudo	69
Tabela 17: Respostas obtidas no teste para avaliação do grau de adesão a farmacoterapia de uso contínuo	70

SUMÁRIO

Resumo	viii
Abstract	x
1. Introdução	17
1.1 Farmácia Clínica	17
1.2 Farmacovigilância	18
1.3 Farmacoterapia de uso contínuo	26
2. Objetivo	35
2.1 Objetivo geral	35
2.2 Objetivos específicos	35
3. Metodologia	36
3.1 Aspectos éticos	37
3.2 População de estudo	37
3.3 Classificação dos eventos adversos aos medicamentos	40
3.4 Algoritmo de Naranjo	41
3.5 Teste de Morisky-Green	44
3.6 Classificação das doenças	45
3.7 Apresentação dos resultados e análise estatística	45
4. Resultados	48
4.1 População do estudo	48
4.2 Eventos adversos aos medicamentos	51
4.3 Perfil de medicamentos prescritos e automedicados causadores de eventos adversos aos medicamentos	61
4.4 Perfil de adesão à farmacoterapia de uso contínuo	63
5. Discussão	70
6. Conclusão	78
7. Referências bibliográficas	81
8. Anexo	87
9. Apêndice	89
10. Adendo	94

1. INTRODUÇÃO

1.1 Farmácia clínica

A Associação Americana de Farmácia Clínica define esta recente área do conhecimento como a área das ciências da saúde na qual os farmacêuticos fornecem atenção ao paciente com o objetivo de otimizar a terapia medicamentosa e promover saúde, bem-estar e prevenção de doenças (1). Trata-se, portanto, de uma especialidade das Ciências Farmacêuticas, cuja prática é de responsabilidade do farmacêutico. Para tanto, este profissional deve ser apto a identificar sinais e sintomas, implementar, monitorar a terapia medicamentosa e orientar o paciente, atuando em conjunto com outros profissionais de saúde (2).

Hepler em 2004 (3) definiu “farmácia clínica” como uma prática farmacêutica que contribuiria, dentro de um sistema maior de atenção farmacêutica, para alcançar os objetivos farmacoterapêuticos e melhorar a qualidade de vida. Em 2005, a *American College of Clinical Pharmacy* definiu “farmácia clínica” como “área das ciências da saúde na qual os farmacêuticos fornecem atenção ao paciente com o objetivo de otimizar a terapia medicamentosa e promover saúde, bem-estar e prevenção de doenças” (4).

Com o passar dos anos, a prática da farmácia clínica veio estruturar, complementar e permitir que o farmacêutico representasse um novo papel na atenção primária à saúde, sendo corresponsável pela terapia medicamentosa, além de promover o uso racional de medicamentos (5). Para isso, o farmacêutico deve garantir que os pacientes recebam os medicamentos para a indicação apropriada, nas doses, via de administração e duração apropriadas; que não existam contraindicações; que a probabilidade de ocorrência de reações adversas seja mínima; que a dispensação seja correta e que haja adesão ao tratamento (6).

Viktil & Blix (7) mostraram que o farmacêutico clínico é capaz de identificar, resolver e prevenir problemas clinicamente significantes relacionados aos medicamentos. Além disso, estes autores demonstram evidências de que as intervenções farmacêuticas influenciam positivamente os desfechos clínicos, como

por exemplo, a redução do tempo de internação e de readmissões hospitalares. Somando-se a estas evidências, foi demonstrado em revisão sistemática e meta-análise, que a atuação direta do farmacêutico com o paciente traz resultados favoráveis, como redução de eventos adversos, melhor adesão à terapia e qualidade de vida (8). Este é um compromisso de extrema relevância, já que os eventos adversos a medicamentos são considerados hoje uma doença emergente (9) e são responsáveis por perdas de ordem tanto financeira quanto de vida (10).

1.2 Farmacovigilância

Nas últimas décadas, a farmacovigilância teve um avanço significativo como ciência crítica da prática clínica, norteando ações dos diferentes profissionais de saúde e órgãos regulatórios, a fim de promover o uso seguro e efetivo dos medicamentos (11). Dentre os objetivos da farmacovigilância, estão a identificação de novas reações adversas e interações; detecção de alteração na frequência de reações adversas já conhecidas e no grau de toxicidade e gravidade destas reações; identificação de problemas de desvio de qualidade ou perda de eficácia e problemas inerentes ao modo de administração do medicamento (11).

A farmacovigilância faz parte do processo de pesquisa clínica realizada com novos fármacos. A evolução das ciências farmacêuticas propiciou a introdução rápida e crescente de novos medicamentos no arsenal terapêutico (12). A ocorrência de eventos adversos graves relacionados ao uso desses produtos possibilitou o conhecimento dos efeitos tóxicos dos fármacos, excipientes e veículos utilizados nas formulações e a necessidade de restringir seu emprego para algumas populações (12). Para isso, a agência internacional *Food and Drug Administration* (FDA) e, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) exigem que novas entidades farmacológicas sejam submetidas a estudos clínicos antes de sua comercialização (13). Os testes a que são submetidos os novos fármacos são divididos em etapas consecutivas, o que significa que a não aprovação em uma delas descarta, automaticamente, a

passagem para próxima fase. Os estudos clínicos são definidos como “qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produtos e/ou identificar reações adversas aos produtos em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia” (14). A primeira etapa é composta de testes pré-clínicos na qual se avalia a toxicidade do fármaco e são realizados *in vitro* e em animais. Na segunda etapa, os testes são divididos em:

- Fase I: o fármaco, na forma de medicamento, é testado em pequenos grupos de voluntários humanos saudáveis, com a finalidade de avaliar aspectos relacionados à segurança, efeitos biológicos, parâmetros cinéticos e interações.
- Fase II: também chamado de estudo terapêutico piloto, o fármaco é administrado aos pacientes-alvo para avaliar sua eficácia terapêutica, posologia, cinética e metabolismo. Os objetivos desta fase visam demonstrar a atividade e estabelecer a segurança em curto prazo do princípio ativo, em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica.
- Fase III: também chamado de estudo terapêutico ampliado, o fármaco é estudado em um número maior de pacientes (500-3000) para avaliar sua segurança e eficácia. Exploram-se nesta fase o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento e/ou especialidade medicinal.

Com o término da terceira fase, o medicamento poderá ser comercializado para as indicações testadas e aprovadas, onde se insere a farmacovigilância. Inicia-se então a fase IV, também chamada de “pós-comercialização”, na qual o fármaco é utilizado por populações heterogêneas por tempo indeterminado. A notificação voluntária é a metodologia universalmente adotada na farmacovigilância e consiste na coleta e comunicação de reações indesejadas que se manifestam após o uso do medicamento (15).

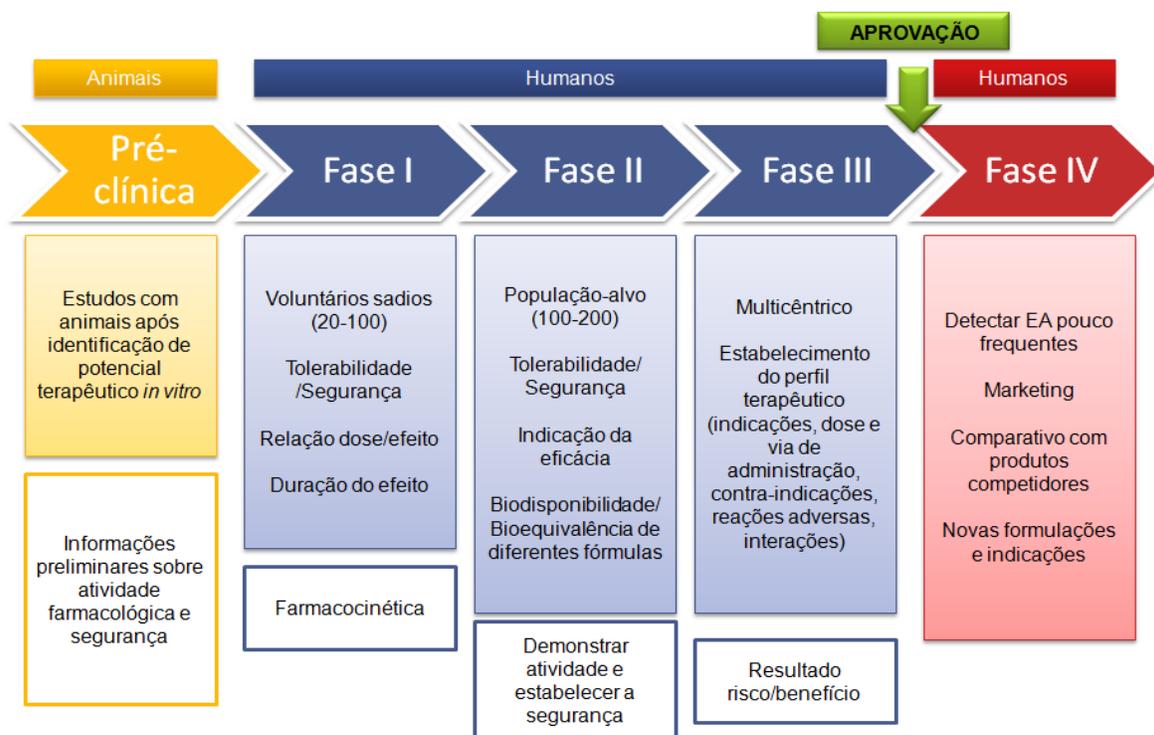


Figura 1: Estudos clínicos – farmacovigilância pré e pós comercialização.

As limitações dos ensaios clínicos e da sistemática de registro de novos medicamentos, adotada pela maior parte das agências reguladoras, não permitem que todos os riscos associados a um determinado medicamento sejam conhecidos antes de sua comercialização. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (16) é consenso a necessidade de continuar a avaliação do potencial de identificação dos efeitos nocivos mais graves de um medicamento durante todo o período de sua comercialização (17).

Desta forma, a OMS (16) afirma que segurança de medicamentos é uma questão de saúde pública e, para sua monitoração, é importante o referencial metodológico da farmacovigilância, além da identificação dos fatores predisponentes para reações adversas. A monitorização dos medicamentos em todos os níveis assistenciais, incluindo hospitais, contribui para determinar a relação risco-benefício dos medicamentos e, conseqüentemente, do perfil de segurança (17).

As notificações em farmacovigilância podem ser ativas - quando o próprio paciente busca o serviço de atendimento ao consumidor (SAC) da indústria farmacêutica responsável pela produção do produto e registra sua queixa; ou passivas - quando profissionais de saúde notificam os eventos adversos a medicamentos e demais produtos para cuidado com a saúde. Os dados obtidos são úteis, na medida em que tentam esclarecer os efeitos de uso nas condições clínicas, possibilitando a identificação de algumas reações adversas, sendo as mais frequentes as reações graves ou letais, de óbvia detecção, ou de reações que se desenrolam em curto prazo (18).

A farmacovigilância e sua relação com a segurança do paciente

Os medicamentos contribuem de forma significativa para melhoria da qualidade de vida dos pacientes, entretanto, seu uso não é isento de riscos (19), o que os torna uma fonte comum de incidentes nos tratamentos sanitários, que incluem qualquer irregularidade no processo de prescrição, transcrição, dispensação ou administração (20). A ocorrência de um incidente não quer dizer, necessariamente, que este causará dano ao paciente, mas que se trata de uma circunstância que tem potencial para isto. Estes incidentes podem ser (21):

- Sem dano;
- Com dano, conhecidos como eventos adversos. Está relacionado à prestação de assistência ao paciente, e não à evolução natural da lesão ou doença de base;
- *Near misses*, ou seja, quando um incidente poderia atingir o paciente, podendo ou não causar danos, mas foi interceptado antes de chegar ao paciente.

O conhecimento de fatores de risco específicos para os eventos adversos a medicamentos permite implantar ações direcionadas para sua prevenção e para melhoria da segurança do sistema de utilização de medicamentos no âmbito hospitalar. Portanto, o gerenciamento de risco do processo de utilização de

medicamentos representa um importante instrumento para a saúde pública (22). Segundo a agência norte-americana FDA, o gerenciamento de riscos é um processo interativo de avaliação da relação risco-benefício de produtos e serviços de saúde e de desenvolvimento e implementação de ferramentas para minimizar os riscos, enquanto preserva os benefícios desses produtos e serviços (13).

Segundo Bates et al. (23) o gerenciamento de riscos em organizações de saúde tem, basicamente, três objetivos principais: aumentar a segurança dos pacientes e dos profissionais de saúde, melhorar a qualidade da assistência prestada e, com isso, reduzir os custos com o tratamento de eventos adversos preveníveis (24). Ao gerenciamento de riscos relacionados aos medicamentos dá-se o nome de farmacovigilância (25). Assim, a farmacovigilância estuda os riscos e benefícios dos efeitos do uso, agudo ou crônico, de terapias medicamentosas. No âmbito da farmacovigilância, os principais eventos adversos a medicamentos monitorados são as reações adversas, a inefetividade terapêutica, os desvios de qualidade e queixa técnica que afetam a saúde dos usuários, os erros de medicação, as interações medicamentosas e os problemas decorrentes do uso *off-label* (26), conforme previsto na RDC 4/2009. Estes eventos adversos a medicamentos podem ser definidos como:

- **Reação adversa ao medicamento (RAM):** resposta a um medicamento que é nociva, não intencional e que ocorre em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapêutica ou para modificação de função fisiológica. Não se incluem entre as reações adversas as *overdoses* (acidentais ou intencionais). Referem-se a um dano intrínseco ao medicamento e determinado por suas propriedades farmacológicas ou químicas (16).
- **Inefetividade terapêutica (IT):** quando os medicamentos não exercem os efeitos terapêuticos esperados dizemos que há inefetividade terapêutica, a qual pode estar relacionada à qualidade dos medicamentos ou a falhas nos

processos que antecedem sua utilização (27). Podem ocorrer de forma total ou parcial.

- **Queixa técnica (QT):** segundo a ANVISA (28) a ocorrência de afastamentos ou desvios dos parâmetros de qualidade de medicamentos exigidos para sua comercialização ou registro caracteriza a chamada “queixa técnica sobre medicamentos”, que, caso não seja detectada antes da administração, pode gerar um evento indesejado como reação adversa, inefetividade terapêutica ou erros de medicação. As queixas técnicas sobre medicamentos podem surgir da detecção ou suspeita da falta de registro no órgão competente (FDA e ANVISA), de falsificação ou de desvio de qualidade do medicamento (29).
- **Interação medicamentosa (IM):** segundo Oga, Basile e Carvalho (30) as interações medicamentosas podem ser consideradas um subdivisão das reações adversas a medicamentos e são consideradas totalmente preveníveis. São classificadas em farmacocinéticas, quando alteram parâmetros de absorção, distribuição, metabolização ou excreção de fármacos; e farmacodinâmicas, quando ocorrem no sítio do receptor, pós ou pré-receptor, sendo conhecidas como interações agonistas ou antagonistas (31).
- **Uso *off-label*:** administração de formulações extemporâneas, indicações e posologias não usuais, administração do medicamento por via diferente da preconizada, administração em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado e administração do medicamento para doenças que não foram estudadas (32). Assim, sua utilização, por não ter sido alvo de estudo por meio de ensaios clínicos controlados, pode expor os pacientes a riscos (33).
- **Erros de medicação:** também chamado de “uso inadequado do medicamento”, é definido como qualquer evento evitável que, de fato ou potencialmente, pode levar ao uso inadequado do medicamento. Este conceito implica que o uso inadequado do medicamento pode ou não lesar

o paciente, independente se o uso do medicamento encontra-se sob controle de profissionais de saúde, paciente ou do consumidor. O erro pode estar relacionado à prática profissional, produtos usados na área de saúde, procedimentos, problemas de comunicação – incluindo erros de prescrição, rotulagem, embalagem, nomenclatura, preparação, dispensação, distribuição, administração, além de falhas na educação acerca de uso de medicamentos e monitoramento (34).

- **Intoxicação:** efeito nocivo causado pelo medicamento quando este encontra-se em concentração plasmática acima do nível terapêutico recomendado.

Além destes, pode-se citar o grau de adesão ao tratamento um importante fator que altera a vida dos pacientes tanto quanto os eventos adversos a medicamentos mencionados anteriormente. A adesão ao tratamento é fundamental para o sucesso da terapia instituída pelo médico juntamente com uma equipe multidisciplinar, e pode ser definida como a “medida com que o paciente assume as recomendações dadas pelos médicos e outros profissionais de saúde, do ponto de vista de hábitos, estilo de vida ou tratamento farmacológico, visando a melhora de seu estado geral.” (35)

Para se garantir um monitoramento adequado dos eventos adversos a medicamentos, é fundamental a inclusão de práticas e políticas públicas que regulamentem esta atividade, o que, ao longo dos últimos anos, já vem sendo desenvolvido e implementado em vários países. Entretanto, no Brasil, a identificação, classificação e análise dos eventos adversos a medicamentos, ocorridos em instituições hospitalares, são pouco divulgadas e as ações governamentais, em prol da segurança dos pacientes, ainda estão muito tímidas (36). A realidade atual é que, em muitos hospitais, só são notificados os eventos adversos graves, que causam grande dano ao paciente e, dessa forma, tornam-se de domínio público (36).

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde (37) em 2010, foram notificados 27.710 casos de intoxicação por medicamentos (26,9% do total de intoxicações). Destes, 11.971 (43,2%) ocorreram em crianças até 14 anos de idade (38).

Revisão da literatura estimou que a incidência de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados pode variar de 1,2% a 24,1%. Os autores também verificaram uma incidência de reações adversas a medicamentos fatais entre 0,23% e 0,41% e apontaram estas reações como a 4^a e 6^a causa de morte nos Estados Unidos (39) e estima-se que esses incidentes ocorram entre 2 a 5% das crianças (40).

Em geral, os estudos relativos a problemas com medicamentos são conduzidos durante a hospitalização ou buscam a frequência das reações que são graves para requerer hospitalização. Entretanto, estas últimas não expressam a frequência de visitas a setores de emergência, porque muitas delas não resultam em internação (41).

Estudo prospectivo realizado em hospital das Ilhas Canárias mostrou uma incidência de 1,73% das visitas realizadas ao pronto socorro adulto associadas a uma reação adversa a medicamento (42). Estudo semelhante, realizado na Índia, mas com resultados diversos, observou, em 6 meses, uma incidência de 4,2% dos atendimentos no setor de emergência hospitalar também adulto como sendo um evento adverso ao medicamento, dos quais 90% eram reações adversas (43). Meta-análise de estudos de reações adversas a medicamentos em pacientes pediátricos mostrou uma incidência média de 1,46% (0,7 a 2,7%) de reações adversas medicamentosas ambulatoriais (44), enquanto revisão sistemática mais recente verificou que a incidência de reações adversas medicamentosas em pacientes pediátricos ambulatoriais variava entre 0,75 e 11,1% (45). Em serviço de emergência, na França, observou-se uma incidência de 0,93% de reações adversas em crianças, levando a atendimento (46).

Apesar desta magnitude, são escassos, em nosso meio, trabalhos relativos a visitas a pronto socorro ou a admissão hospitalar de crianças por problemas com

medicamentos. Justifica-se, então, esta pesquisa na emergência hospitalar, uma vez que é a interface entre a atenção primária à saúde e o atendimento hospitalar. O setor de emergência torna-se, portanto, um bom observatório, onde os eventos adversos a medicamentos mais relevantes podem ser identificados e analisados.

1.3 Farmacoterapia de uso contínuo

A adesão ao tratamento é fundamental para o sucesso da terapia instituída pelo médico juntamente com uma equipe multidisciplinar. É definida como a medida com que o paciente assume as recomendações dadas pelos médicos e outros profissionais de saúde, do ponto de vista de hábitos, estilo de vida ou tratamento farmacológico, visando à melhora de seu estado geral (35).

Nos Estados Unidos da América, a não adesão ao tratamento pode ser considerada “o outro problema das drogas” (47), visto ser responsável por desnecessária progressão de enfermidades ou suas complicações, redução de habilidades funcionais, perda da qualidade de vida e até mesmo a morte prematura do paciente. Estimam-se que os custos diretos e indiretos gastos com pacientes que não aderem ao tratamento farmacológico proposto seja da ordem de 177 bilhões de dólares anuais (48). Dados semelhantes do National Institute for Health and Clinical Excellence (49) do Reino Unido, com custos da ordem de 100 milhões de libras esterlinas.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) (50) estima que 50% dos pacientes com enfermidades crônicas não aderem ao tratamento em países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento, é provável que o impacto e a magnitude dos problemas relacionados a não adesão sejam ainda mais elevados, devido a exiguidade de recursos e à dificuldade de acesso a cuidados de saúde.

A evolução do quadro do paciente no caso de doenças crônicas, em que o sucesso da terapia depende do uso contínuo de medicamentos, é diretamente dependente do grau de adesão deste ao tratamento instituído. A OMS define as doenças crônicas como doenças de longa duração e muitas vezes sem cura como, por exemplo, as que acometem o coração e músculos, câncer, depressão,

diabetes e doenças crônicas respiratórias (asma, bronquite) (51). Estas doenças, classificadas como doenças crônicas não transmissíveis, são doenças multifatoriais relacionadas a riscos não modificáveis como idade, sexo e raça, e os modificáveis destacando-se o tabagismo, o consumo excessivo de bebidas alcoólicas, a obesidade, as dislipidemias (determinadas principalmente pelo consumo excessivo de gorduras saturadas de origem animal), o consumo excessivo de sal, a ingestão insuficiente de frutas e verduras e a inatividade física (52). Estas doenças são responsáveis por uma grande taxa de mortalidade no mundo, representando 63% de todas as mortes (53). Dados da OMS mostram que nos países desenvolvidos, apenas 50% dos pacientes com doenças crônicas aderem às recomendações de tratamento e nos países em desenvolvimento este índice é ainda menor, representando 25% dos pacientes (51).

A não adesão é hoje conhecida como a principal causa para o aumento da morbidade e mortalidade, redução da qualidade de vida, aumento dos custos médicos e excesso da utilização dos serviços de saúde (54) e pode ser classificada como voluntária ou intencional – paciente deixa de tomar o medicamento após se sentir melhor ou pior; involuntária ou não intencional – por consequência do esquecimento de uma dose e do erro na interpretação das instruções dadas pelo médico ou farmacêutico. Existe também a não adesão inteligente (*intelligent non compliance*), que pode ser definida como a alteração voluntária da terapia prescrita por parte do paciente (55). Algumas circunstâncias que frequentemente são apontadas como causas da não adesão inteligente são: diagnóstico mal realizado, prescrição incorreta, paciente experimentou reações adversas e quando o paciente está em tratamentos crônicos, a enfermidade evolui e aparece outra patologia intercorrente, mas o médico continua prescrevendo o mesmo medicamento (55).

Existem inúmeros métodos para avaliar a adesão dos pacientes ao regime terapêutico, agrupando-se em diretos e indiretos, apresentando ambos vantagens e desvantagens (54). Os métodos indiretos são os mais comumente utilizados, pois além de serem simples, de fácil utilização e apresentarem alta especificidade requerem a colaboração dos doentes (56). No grupo dos mais frequentes incluem-

se: o relatório do doente, o relatório do médico e a contagem de comprimidos (quando possível). O relatório do doente é, sem dúvida, o teste mais empregado, visto que apresenta um baixo custo e é de simples aplicação. Um exemplo concreto desta medida de avaliação é o Teste de Morisky-Green, sendo que ao ser um teste de reprodução limitada é susceptível a ocorrência de erros. O Teste de Morisky-Green inclui quatro questões principais onde alguns fatores são avaliados: esquecimento, descuido com horário de administração e interrupção do tratamento ao sentir-se melhor ou pior com o uso do medicamento (57).

O auxílio e educação ao paciente sobre os benefícios da adesão à farmacoterapia de uso contínuo podem ser promovidos pelo farmacêutico clínico através da atenção farmacêutica, pois o paciente que recebe explicações claras e compreende a base lógica do seu tratamento tem mais vontade de cooperar (58). Estudos demonstram que as pessoas que recebem explicações de um médico interessado e suporte da equipe de saúde que acompanha seu caso ficam mais satisfeitas com a ajuda que recebem e que, quanto mais gostarem dos profissionais designados para lhe dar suporte na terapia, mais obedientes serão ao plano terapêutico (58, 59, 60)

A atenção farmacêutica é um conjunto de atividades realizadas pelo farmacêutico orientadas ao paciente, com o objetivo de conseguir o máximo benefício possível em termos de saúde (57). É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando o uso racional de medicamentos e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida (59), uma vez que se observa, no tratamento de doenças crônicas, o seguimento incorreto ou o abandono do tratamento prescrito (60).

Para adequar os programas terapêuticos, cabe ao farmacêutico discutir, em conjunto com o paciente, os melhores horários para medicação e orientar quanto aos cuidados fazendo uso até mesmo de esquemas didáticos, como fluxogramas (51). Estudos apontam que pacientes pediátricos são mais vulneráveis a falhas de adesão, pois estão submetidos aos cuidados de terceiros (51). Um exemplo de benefícios de programas educacionais, conduzidos pelo profissional farmacêutico, são os que vêm sendo oferecido ao paciente asmático, que resultam em melhor

adesão ao tratamento medicamentoso, promovem a correta utilização dos medicamentos inalatórios, detectam problemas relacionados aos medicamentos, melhoram a qualidade de vida do paciente e reduzem o número de visitas aos serviços de emergência, assim como o de hospitalizações, por exacerbações de asma (61).

A *American Academy of Pediatrics* afirma que a adesão à medicação é fundamental no sucesso do tratamento, na prevenção de doenças e promoção da saúde (62). Ainda segundo a *American Academy of Pediatrics*, a adesão a farmacoterapia em pacientes pediátricos varia entre 11-93% (62), sendo que pelo menos um terço de todos os pacientes não conseguem completar o tratamento em regimes de curto prazo, o que coloca as crianças em situação de risco, tornando-se altamente vulneráveis às doenças de repetição. Morris & Halperin (63) em 1979 já afirmavam que as causas da não-adesão poderiam ser atribuídas a falhas de comunicação entre o profissional de saúde e o paciente, teoria frequentemente discutida em trabalhos mais recentes.

Mais pesquisas devem analisar como a estrutura familiar influencia a prestação de cuidados de saúde e os resultados de saúde. As organizações de saúde podem contribuir para a melhoria da qualidade assistencial, buscando e corrigindo as fontes de erros latentes, e apoiando o desenvolvimento profissional e intervenções práticas (64). A aliança entre tratamento, educação, duração de medicação, dosagem, palatabilidade e custo podem ser adaptados para melhorar a adesão à medicação (65).

Uso racional de medicamentos e sua relação com os eventos adversos a medicamentos

No passado, acreditava-se que as diferenças entre os efeitos terapêuticos e os efeitos tóxicos de fármacos seriam simplesmente decorrentes da dose utilizada. Assim, em situações de normalidade, doses adequadas produziriam os efeitos terapêuticos desejados, enquanto que doses elevadas provocariam quadros de

intoxicação. Este conceito, restrito ao fármaco, ignorava as características individuais do paciente (66).

Recentemente, a variação de respostas clínicas decorrentes de diferenças individuais passou a constituir uma preocupação dos profissionais da área da saúde. Quando estas respostas foram identificadas como responsáveis por morbidades e até mesmo óbitos, os países desenvolvidos mobilizaram-se na tentativa de reverter este quadro através de pesquisas que pudessem determinar as causas deste fenômeno. Surgiu então o conceito da medicina individualizada, que inclui o uso racional de medicamentos (66). O *Institute of Medicine* destaca que ocorrem cerca de 7.000 mortes ao ano nos Estados Unidos da América provocadas por erros de medicação (67). Além disso, os erros relacionados à utilização de medicamentos podem resultar em sérias consequências para o paciente e sua família, como gerar incapacidades, prolongar o tempo de internação e de recuperação, expor o paciente a um maior número de procedimentos e medidas terapêuticas e atrasar ou impedir que reassumam suas funções sociais (68).

O termo evento adverso refere-se ao aparecimento de um problema de saúde causado pelo cuidado e não pela doença de base, ou seja, uma lesão não intencional que resulta na incapacidade temporária ou permanente e/ou prolongamento do tempo de permanência ou morte como consequência do cuidado prestado. São observados eventos adversos oriundos de procedimentos cirúrgicos, utilização de medicamentos, procedimentos médicos, tratamento não medicamentoso, demora ou incorreção no diagnóstico; e pode ser definido como prejuízo temporário ou permanente da função ou estrutura do corpo: física, emocional ou psicológica, seguida ou não de dor, requerendo uma intervenção profissional. Desta forma, fica claro que em um evento adverso ao medicamento deve-se considerar tanto a eficácia e a segurança intrínseca do medicamento, como todos os procedimentos envolvidos no processo de utilização (69).

A promoção do uso racional de medicamentos é uma ferramenta importante para minimizar os problemas como a automedicação e os eventos adversos a medicamentos; e tem como objetivos maximizar a atividade terapêutica, minimizar

os riscos para o paciente, evitar custos desnecessários aos sistemas de saúde e se inicia no momento da prescrição, sendo essencial que análises críticas de risco e benefício das terapias propostas e análise de prescrições de medicamentos sejam realizadas antes de sua dispensação e consequente utilização pelo paciente (29). Segundo Santos et al. (70), para que este possa ser implementado nas diversas áreas da medicina, é fundamental o entendimento da ontogênese dos órgãos, dos sistemas e da atividade metabólica, e são indispensáveis mais avanços em farmacologia pediátrica, pois apesar desta área ter evoluído nos últimos anos, ainda existe uma carência de informações em muitos aspectos, como a farmacocinética, farmacodinâmica e farmacoepidemiologia (71).

Segundo Rosa & Perini (69) em revisões sistemáticas envolvendo pacientes adultos mostraram que 5 a 8% das internações hospitalares estão relacionadas à eventos adversos a medicamentos (72) e tem como consequências o prolongamento da hospitalização, utilização de recursos adicionais, absenteísmo do trabalho/colégio e redução da satisfação do paciente, além de consumir parcela substancial dos recursos de saúde para resolução. Neste sentido, destaca-se que recém-nascidos, crianças, adolescentes e adultos apresentam características diferentes de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de drogas. No entanto, cerca de 80% dos fármacos comercializados são destinados a adultos, sendo que muitas dessas drogas são utilizadas em crianças, incluindo recém-nascidos (68) como, por exemplo, um estudo conduzido em quatro unidades pediátricas de um hospital universitário que identificou a administração de 8.245 doses de medicamentos por via intravenosa de 41 fármacos diferentes, dos quais nenhum possuía apresentação farmacológica pediátrica (68).

Para que se possa praticar o uso racional de medicamentos, várias medidas devem ser implantadas em todos os ambientes em que haja prescrição, dispensação e administração de medicamentos, como por exemplo, medidas educativas para informar os usuários de medicamentos, gestão de protocolos clínicos, medidas regulatórias que restrinjam e controlem os mercados e medidas econômicas que incentivem os pacientes e as instituições (66). Com a finalidade

de identificar os estudos acerca de erros de medicação em crianças, foi realizada uma revisão sistemática na qual a ocorrência de erros durante alguma das etapas do processo de medicação foi identificada nos pacientes, sendo os mais frequentes os erros de prescrição (3-37%), dispensação (5-58%), administração (72-75%) e documentação (17-21%) (73).

Trabalhos publicados na literatura internacional relatam que, nos Estados Unidos, os prejuízos materiais e humanos ocasionados com o uso incorreto de medicamentos representam 4% das causas de óbito, 5 a 7% das causas de hospitalização e, em média, 20% de aumento no período de internação (74). No Brasil, é grande o prejuízo social decorrente da utilização incorreta de medicamentos, os quais representam mais de 10% dos custos despendidos em saúde (75). O hábito da automedicação, o despreparo dos prescritores, os interesses mercantilistas da indústria farmacêutica e a omissão dos órgãos responsáveis pela regulação e fiscalização do exercício da assistência farmacêutica em nosso país, são fatores atuantes na cadeia de eventos que levam ao uso incorreto dos medicamentos (75).

Estudo conduzido na Inglaterra, entre 2007 e 2008, com o objetivo de analisar isoladamente os incidentes envolvendo medicação relatados em um sistema de notificação, identificou que a faixa etária mais acometida foi a de zero a quatro anos de idade e os erros de dose e/ou concentração correspondem a 23% dos eventos adversos a medicamentos envolvendo crianças e neonatos. O segundo tipo de erro mais relatado foi o erro de omissão e o terceiro o erro de administração (76).

A equipe de saúde, ao iniciar o atendimento ao paciente, deve procurar estabelecer a melhor conduta, com base em informações clínicas atuais e na anamnese farmacológica. Desta forma, o chamado “plano terapêutico”, visa à escolha cuidadosa do medicamento a ser administrado e determinação da dose, via de administração, posologia e duração dos tratamentos corretos, buscando evitar a ocorrência de eventos adversos a medicamentos provando sua inserção no uso racional de medicamentos (75). Portanto, torna-se importante estudar a

incidência de EAM para que os profissionais de saúde, principalmente no Brasil, possam identificá-los com cada vez mais, colaborando assim com a não ocorrência dos diversos problemas sociais e econômicos causados por estes eventos. Este trabalho é o primeiro do Brasil neste desenho de estudo e poderá contribuir com a literatura científica tanto nacional como internacional, para se conhecer melhor o perfil de uso de medicamentos em pacientes pediátricos, além de monitorar, prevenir e quantificar a ocorrência de eventos adversos a medicamentos.

Abrangência e caracterização do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Considerado um hospital de grande porte e alta complexidade, todos os atendimentos realizados no HC da UNICAMP são integralmente executados pelo SUS e pagos com recursos públicos, provenientes de impostos e contribuições sociais. A elevada capacitação docente possibilita uma assistência em 44 especialidades médicas oferecidas com alto nível de qualificação e capacidade para cerca de 1.000 atendimentos ambulatoriais e de emergência/dia, além de uma média de 40 cirurgias diárias. O hospital revela outros indicadores importantes como a circulação de 10 mil pessoas/dia, a realização de cerca de cinco mil exames laboratoriais/dia entre outros.

Assegurar a todas as camadas da população, o acesso, sempre que necessário, a uma assistência médica de qualidade, conciliando eficiência e racionalidade de custos, são requisitos fundamentais para a elevação dos patamares de competitividade e que o HC considera essencial para uma instituição universitária. Hoje, o HC da Unicamp conta com 375 leitos ativos (30 de UTI), 38 enfermarias, 17 departamentos médicos, 22 unidades de procedimentos especializados, 15 salas cirúrgicas gerais, oito salas cirúrgicas ambulatoriais, oito serviços de laboratório e cinco serviços de diagnóstico.

Apesar de ser a principal porta de entrada do sistema de saúde da região, o HC é uma unidade integradora da rede estadual que segue a hierarquização da assistência, ou seja, sua missão é oferecer assistência voltada a procedimentos de alta complexidade e de ações estratégicas. Tudo em acordo com a Diretoria Regional de Saúde e com os municípios, visando proporcionar um bom fluxo e atendimento hospitalar em nível terciário e quaternário para uma população de mais de 6 milhões de habitantes.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Determinar a incidência de eventos adversos aos medicamentos e o perfil de adesão à farmacoterapia de uso contínuo em pacientes pediátricos admitidos na Unidade de Emergência Referenciada (UER) do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

2.2 Objetivos específicos

- Em relação aos eventos adversos aos medicamentos:
 - a. Quantificar e qualificar;
 - b. Determinar a gravidade;
 - c. Determinar a causalidade das RAM;
 - d. Correlacionar ao sexo, idade e classe terapêutica; ao uso de medicamentos prescritos ou automedicados;
- Fornecer orientação e intervenção farmacêutica ao paciente e à equipe de saúde, quando necessário;
- Estabelecer o perfil de adesão de pacientes que utilizam a farmacoterapia de UC;
- Identificar as principais causas de baixa e média adesão ao tratamento.

3. METODOLOGIA

Estudo transversal em que os dados dos pacientes foram coletados prospectivamente. O estudo foi conduzido na Unidade de Emergência Referenciada Pediátrica (UER) do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). A UER do HC conta com toda a estrutura necessária para prestar assistência de alta complexidade obedecendo às definições e orientações da Política Nacional de Humanização para área de urgência e emergência como o suporte básico de uma unidade de emergência especializada. Trata-se, portanto, de um hospital cujo atendimento é 100% SUS, que atende uma região de mais de 100 municípios em torno a sua localização.

Projeto piloto

Foi realizado um projeto piloto na unidade de emergência pediátrica durante o período de 30 dias a fim de validar as metodologias que seriam utilizadas e estabelecer os parâmetros estatísticos.

Período de estudo

Os pacientes foram atendidos no período de julho de 2011 a junho de 2012, de segunda a quinta-feira, das 8 às 17 horas. Nas sextas-feiras, eram feitas reuniões de estudos de casos com toda a equipe farmacêutica envolvida no projeto. Durante estes 12 meses, o serviço de emergência contou com a presença de dois farmacêuticos com prática na prestação de serviços de atenção em saúde do paciente, responsáveis pela entrevista com os cuidadores dos pacientes atendidos e pela coleta de dados. Os farmacêuticos não são vinculados ao serviço da unidade de emergência referenciada e sim ao projeto de pesquisa.

3.1 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Sistema Nacional de Informação Sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (SISNEP) sob o protocolo 0805.0.146.000-11 e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP com número de protocolo 918/2011. O TCLE foi obtido de todos os pacientes de estudo.

3.2 População do estudo

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão do estudo foram: crianças com idade de 0 a 15 anos, sem restrição de etnia e sexo, independente de doenças pré-existentes, independente do índice de adesão de tratamentos contínuos (se pertinente) e concordantes com o previsto no TCLE. Os critérios de exclusão foram: pacientes internados no isolamento da unidade e pacientes que por algum motivo não tiveram a ficha de entrevista finalizada, não sendo possível a obtenção das informações por contato telefônico.

Alocação dos pacientes

Todos os pacientes que obedeceram aos critérios de inclusão foram, inicialmente, incluídos na população geral de estudo. Após análise detalhada do caso, na constatação da admissão hospitalar ter sido decorrente de um evento adverso ao medicamento (EAM), o paciente foi realocado pela equipe de farmácia clínica na “População EAM”. Outra divisão realizada foi chamada de “População Adesão”, onde foram incluídos, dentre todos os pacientes atendidos, aqueles que faziam uso de pelo menos um medicamento em regime contínuo, para posterior avaliação do grau de adesão à farmacoterapia. A inclusão do paciente neste

último grupo não implica sua inclusão na “População EAM”, uma vez que uma baixa ou média adesão a um tratamento contínuo não significava a causa da admissão hospitalar. A equipe de farmácia clínica, composta por duas farmacêuticas, acompanhava a consulta médica e a discussão do caso com a equipe clínica (enfermeiros e médicos) de plantão, obtendo as informações sobre os medicamentos que haviam sido prescritos e/ou administrados no serviço através das prescrições. Se necessário, o farmacêutico realizava uma breve entrevista com a equipe clínica. Após a consulta médica, o farmacêutico realizava uma entrevista com os responsáveis legais pelos pacientes para obter informações adicionais sobre a utilização dos medicamentos (posologia, forma farmacêutica, efeitos adversos, se prescrito ou não e a forma como administrava), independente do desfecho do atendimento (alta imediata ou internação na sala de observação). No caso de pacientes transferidos da unidade de emergência para a enfermaria pediátrica, o farmacêutico clínico realizava o acompanhamento da evolução. Para os pacientes que recebiam alta, o farmacêutico orientava sobre a utilização dos medicamentos a serem administrados em domicílio, e quando necessário, contatos telefônicos foram realizados pelo farmacêutico para obtenção de eventuais informações pendentes.

Descontinuação de pacientes

Os critérios de descontinuação de estudo foram:

1. Pacientes que foram transferidos para outros serviços de saúde sem que houvesse prescrição da equipe clínica da Unidade de Emergência Pediátrica/UNICAMP;
2. Pacientes encaminhados para tratamento ambulatorial;
3. Pacientes que não forneceram todas as informações necessárias, relacionadas ao uso de medicamentos, para preenchimento da ficha de atendimento.

Caracterização dos pacientes

No momento da admissão hospitalar, foram obtidas do boletim de atendimento emitido pelo próprio hospital, as seguintes informações de todos os pacientes que obedeceram aos critérios de inclusão do estudo: nome, idade, data de nascimento, número de registro hospitalar, nome do responsável legal, telefone para contato, cor da pele, sexo, queixa principal, medicamentos administrados (dose, posologia, horário de administração, origem – se referência, genérico, similar ou manipulado, forma farmacêutica, maneira como administra - em jejum, com água, com alimento, com leite, puro e outros; se uso contínuo ou esporádico e se prescrito ou automedicado). Além disso, informações como alergias e doenças pré-existentes também foram obtidas.

Para caracterização demográfica da população incluída, foram também obtidas informações relacionadas ao tempo de permanência no serviço de atendimento de emergência (menos de 24 horas, pelo menos 24 horas, encaminhado para outro ambulatório); procedência (Campinas ou outras cidades); procura (espontânea ou unidade de resgate) e evolução (recebeu alta após consulta, internado em enfermaria ou necessidade de unidade de terapia intensiva).

Estudo de casos

Semanalmente, a equipe de farmácia clínica realizava estudo de casos de todos os pacientes atendidos no período. Caso houvesse suspeita da admissão hospitalar ser decorrente de um EAM, estudos detalhados eram realizados com base em pelo menos 3 fontes bibliográficas diferentes:

- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM Pediatric & Neonatal Dosage Handbook. 18º ed. Hudson-Ohio:Lexi-Comp; 2011/2012. (77)

- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico. São Paulo, 2008. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico>. (78)
- Barros E, Barros HMT. Medicamentos na prática clínica. São Paulo: Artmed; 2010. (79)

3.3 Classificação dos Eventos Adversos ao Medicamento

Cada sinal ou sintoma identificado como evento adverso a um ou mais medicamentos, era classificado de acordo com a metodologia desenvolvida pelos profissionais envolvidos neste projeto. A elaboração desta classificação baseia-se nos parâmetros analisados e dificuldades encontradas durante o projeto piloto realizado, que, devido a falta de metodologia específica, não que permitia a subclassificação dos EAM identificados. Esta classificação foi desenvolvida de acordo com as definições encontradas na literatura (16, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 36) (Quadro 1).

Quadro 1: Classificação e descrição de Eventos Adversos aos Medicamentos.

Evento Adverso ao Medicamento	Descrição
Reação Adversa ao Medicamento (RAM)	a) Efeito indesejado
Não adesão	a) Dificuldade de conseguir o medicamento b) Não lembra de administrar o medicamento c) Acha que já se curou d) Efeitos colaterais ruins
Ineficácia terapêutica	a) Fatores exógenos/ambientais b) Condição refratária ao medicamento
Uso inadequado	a) Automedicação b) Erros de prescrição (Sobre-dose) c) Erros de prescrição (Sub-dose) d) Medicamento prescrito não é indicado para aquela condição e) Paciente não necessita do medicamento f) Administração de posologia inadequada g) Falhas na administração
Intoxicação	a) Queixa técnica – forma farmacêutica contendo maior quantidade de princípio ativo do que o prescrito/descrito; excipiente inadequado b) Interação medicamentosa c) Uso inadequado
Interação medicamentosa	a) Sinergismo b) Antagonismo c) Efeito colateral ruim
Queixa técnica	a) Forma farmacêutica contendo maior ou menor quantidade do princípio ativo do que o prescrito/descrito

Não foram incluídos no estudo eventos adversos a medicamentos decorrentes do uso *off-label* de medicamentos, devido a falhas nas informações fornecidas pelos pais relacionados a este evento, o que poderia gerar um perfil que não retratasse a realidade da população de estudo.

Os eventos adversos a medicamentos foram também classificados segundo a gravidade, como sendo leve, moderado, grave, ameaçador a vida e fatal (quadro 2), conforme classificação CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (80).

Quadro 2: Classificação CTCAE (80).

Identificação	Classificação	Descrição
1	Leve	Assintomática ou sintomas leves, somente observação clínica, não requer intervenção.
2	Moderada	Intervenção mínima.
3	Grave	Clinicamente significativo, mas não ameaçador a vida. Provoca hospitalização ou prolongamento da internação já existente, incapacitante e limitante.
4	Ameaçador a vida	Intervenção urgente.
5	Fatal	Morte

3.4 Algoritmo de Naranjo

Os casos de reação adversa aos medicamentos foram ainda avaliados segundo a causalidade utilizando o Algoritmo de Naranjo (81) (Quadro 3), que permite, através da somatória de pontos obtidos em respostas afirmativas/negativas/desconhecidas, estabelecer a relação entre o uso do medicamento com o aparecimento de um efeito indesejado (82). A pontuação varia de -4 até +13 e através do valor obtido neste algoritmo, a causalidade da reação adversa ao medicamento era classificada como Duvidosa, Possível, Provável e Definida (Quadro 4).

Quadro 3: Algoritmo de Naranjo (83).

Questões	SIM	NÃO	Desconhecido
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 após sua readministração?	+2	-1	0
5) Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	-1	+2	0
6) A reação reaparece após a administração 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 anteriormente uma reação semelhante com medicamentos do mesmo fármaco?	+1	0	0
10) A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0

Quadro 4: Classes da Causalidade – Algoritmo de Naranjo (83).

Pontuação	Classes da Causalidade
9 ou +	Definida
5 a 8	Provável
1 a 4	Possível
0 ou -	Duvidosa

3.5 Teste de Morisky-Green

Foi utilizado um questionário estruturado e padronizado para avaliação do grau de adesão a tratamento de uso contínuo (teste de Morisky-Green) apresentando-se como um método indireto e quantitativo onde são avaliados fatores como esquecimento, descuido e interrupção do tratamento ao sentir-se bem ou mal com o mesmo, além da ficha de entrevista farmacêutica. Este teste foi escolhido por apresentar-se como um questionário de fácil entendimento e interpretação, além de proporcionar uma avaliação da atitude do paciente frente à tomada de decisão do uso correto da medicação.

Com as informações coletadas durante a entrevista farmacêutica através destes instrumentos, obtiveram-se as variáveis clínicas destes pacientes.

Para identificar o grau de adesão ao tratamento medicamentoso, as perguntas do teste de Morisky-Green foram elaboradas de forma a reduzir possíveis vieses às respostas positivas. Por meio da análise dos medicamentos que estavam sendo administrados, foi possível verificar se os pacientes seguiam adequadamente o tratamento, conforme prescrição médica. A partir dos dados obtidos, os pacientes foram classificados em três grupos: baixa, média e alta adesão.

O teste de Morisky-Green é composto por 6 perguntas, e tem o objetivo de avaliar o comportamento do paciente em relação a farmacoterapia de uso contínuo (Quadro 5). As perguntas 1 e 2, quando respondidas com “sim”, indicavam uma não adesão não intencional. As perguntas 3 e 4, quando respondidas com “sim”, indicavam uma não adesão intencional. As perguntas 5 e 6, referentes ao conhecimento e motivação só eram feitas caso houvesse pelo menos 1 resposta “sim” nas 4 questões anteriores. No caso negativo para 5, indicava que o paciente não havia sido informado ou não havia entendido a real importância e benefício de seguir com seu tratamento. No caso afirmativo para 6, indicava que o paciente tinha problemas de motivação para seguir com seu tratamento.

Quadro 5: Questionário de Morisky-Green (84).

Perguntas		Pontuação	
1) Alguma vez você se esqueceu de tomar os medicamentos para sua doença?	Sim (0)	Não (1)	
2) Alguma vez você foi descuidado com os horários de tomar os medicamentos?	Sim (0)	Não (1)	
3) Alguma vez você deixou de tomar os medicamentos para sua doença, por se sentir melhor?	Sim (0)	Não (1)	
4) Alguma vez você deixou de tomar os medicamentos para sua doença, por iniciativa própria, após ter se sentido pior?	Sim (0)	Não (1)	
Perguntas	Motivação	Conhecimento	
5) Você foi informado sobre a importância e benefício de usar o medicamento?	Não se aplica	Sim/Não	
6) Você se esquece de repor os medicamentos antes que terminem?	Sim/Não	Não se aplica	

A pontuação varia de 0-4, atribuindo-se valor 1 para cada resposta negativa. Considera-se alta adesão os pacientes que obtiveram escore de 4 pontos, média adesão 2 ou 3 pontos e baixa adesão 1 ou nenhum ponto.

3.6 Classificação das doenças

Após a alta hospitalar, o boletim de atendimento do hospital era preenchido pela equipe médica com a hipótese diagnóstica, a qual era incluída na ficha de entrevista farmacêutica deste projeto. Mensalmente, a farmacêutica responsável pelo projeto realizava um levantamento de todos os boletins de atendimento a fim de checar a classificação internacional de doenças (CID) para posterior classificação do diagnóstico, conforme a quadro 6.

Quadro 6: Classificação por grupos de diagnóstico (85).

Área	Diagnóstico
Doenças respiratórias	Pneumonia, bronquiolite, asma e outras causas de broncoconstrição, insuficiência respiratória aguda (IRA) ou crônica agudizada.
Doenças de causas externas	Politraumas, trauma crânico-encefálico (TCE), fratura de membros, ingestão e aspiração de corpo estranho, intoxicações exógenas e acidentes com animais peçonhentos.
Doenças do trato gastrintestinal	Vômito, diarreia, desidratação, dor abdominal, apendicite e outras doenças cirúrgicas, complicações de doenças prévias como atresia de vias biliares, hepatopatias e malformações.
Doenças neurológicas	Complicações de derivações ventriculares, convulsões, afecções do SNC que não meningites bacterianas.
Doenças infecciosas	Febre sem foco, celulites, linfadenites e outras infecções com sinal de sepse.
Doenças renais	Infecção urinária, pielonefrites, síndrome nefrótica e nefrítica, litíase renal, insuficiência renal aguda ou crônica descompensada.
Doenças cardíacas	Cardiopatias congênitas descompensadas, insuficiência cardíaca, cianose de diferentes causas e arritmias.
Doenças ósteo-articulares	Pioartrites, doenças reumatológicas.
Doenças dermatológicas	Doenças agudas da pele, urticária gigante.
Outros	Diabetes, hipoplasia adrenal congênita, distúrbios hidroeletrólíticos.

3.7 Apresentação dos resultados e análises estatísticas

Os resultados foram calculados com média \pm desvio padrão utilizando o software IBM® *Statistical Package for the Social Sciences*® *Statistics* versão 20.

Foram realizadas análises descritivas com apresentação de tabelas de frequências e tabelas de referência cruzada para as variáveis categóricas. Para comparação de mais de 2 amostras utilizamos Kruskal-Wallis com K amostras

independentes; para comparação das medidas numéricas entre dois grupos utilizamos Mann Whitney com 2 amostras independentes e para comparação de proporções, foi utilizado o teste Qui-quadrado.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% e o erro amostral $d= 11,4 \pm 5,0$.

4. RESULTADOS

Projeto Piloto

Durante 30 dias, foram atendidos pela equipe de farmácia clínica, 76 pacientes cuja admissão de 9 deles (11,8%) foi decorrente de pelo menos um EAM. Em relação à adesão a tratamentos de uso contínuo, 7 pacientes relataram o uso de 12 medicamentos. Houve predomínio de alta adesão (n=9; 75%), seguidos de média adesão (n=3; 25%). Todas as metodologias utilizadas neste trabalho foram anteriormente testadas neste projeto piloto e aprovadas quanto à aplicabilidade e genuinidade dos resultados.

4.1 População do estudo

No período de estudo foram admitidos na Unidade de Emergência Pediátrica 20.441 pacientes e 1723 (8,4%) foram atendidos no período de julho de 2011 a junho de 2012 pela equipe de farmácia clínica através de amostragem aleatória e incluídos no estudo. Dentre estes, 1344 (78,0%) permaneceram menos de 24 horas no serviço, 61 (3,5%) permaneceram pelo menos 24 horas e 318 (18,5%) receberam atendimento na unidade de emergência de especialidades, principalmente otorrinolaringologista e ortopedia. Em 99,3% dos casos a procura foi espontânea, não necessitando de Unidade de Resgate (0,7%). Em relação à procedência, 1303 (75,6%) eram de Campinas e 420 dos que procuraram o serviço de atendimento de urgência eram de outras cidades. Durante a evolução, 1632 (94,7%) receberam alta após período de observação, 87 (5,0%) permaneceram internados na enfermaria pediátrica e 4 (0,3%) necessitaram de remoção para unidade de terapia intensiva.

Alocação dos pacientes

Os pacientes foram alocados conforme figura 2.

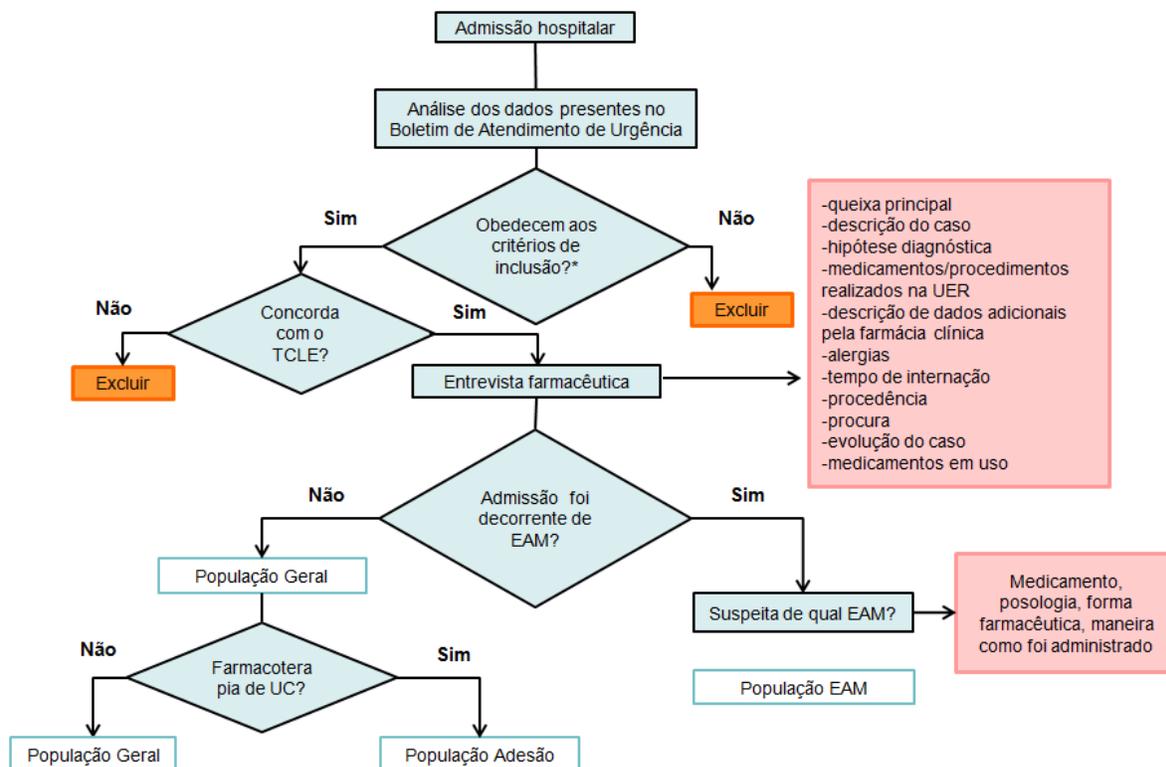


Figura 2: Fluxograma de atendimento e alocação de pacientes nas populações “EAM” e “Adesão”.

Principais características dos pacientes divididos por população de estudo

As informações iniciais de todos os pacientes incluídos foram obtidas através do boletim de atendimento emitido pelo próprio hospital, conforme tabela 1. Não existiu diferença estatística entre os grupos.

Tabela 1: Características iniciais dos pacientes incluídos no estudo.

Características	População Geral (n°)	População EAM (n°)	População Adesão (n°)
Idade (Média ± DP, anos)	4,6 ± 3,9	5,0 ± 4,0	4,8 ± 4,0
Faixa etária (Média ± DP, anos)			
0 - 5	2,1 ± 1,5	2,1 ± 1,6	2,0 ± 1,5
6 - 9	7,6 ± 1,1	7,5 ± 1,1	7,3 ± 1,0
10 - 15	11,6 ± 1,3	11,6 ± 1,3	11,4 ± 1,5
Sexo - n°(%)			
Masculino	970 (56,3)	94 (47,2)	105 (46,7)
Feminino	753 (43,7)	105 (52,8)	121 (53,3)
Cor da pele - n°(%)			
Branca	1249 (72,5)	145 (72,7)	163 (71,8)
Parda	334 (19,4)	37 (18,7)	46 (20,2)
Preta	98 (5,7)	10 (5,1)	14 (6,2)
Não informado	42 (2,4)	7 (3,5)	4 (1,8)
Diagnóstico - n°(%)			
Causa externa	236 (13,4)	5 (2,5)	11 (4,7)
Dermatológica	105 (6,0)	26 (12,9)	13 (5,6)
Gaстрintestinal	286 (16,2)	15 (7,4)	30 (12,9)
Infecçiosa	363 (20,6)	43 (21,3)	34 (14,7)
Metabólica	6 (0,3)	1 (0,5)	2 (0,9)
Neurológica	37 (2,1)	16 (7,9)	7 (3,0)
Ósteo-articular	27 (1,5)	3 (1,5)	4 (1,7)
Renal	74 (4,2)	11 (5,4)	21 (9,1)
Respiratória	506 (28,8)	68 (33,7)	93 (40,1)
Outros*	122 (6,9)	14 (6,9)	17 (7,3)

*DP: desvio padrão **Outros: Diabetes, hiperplasia adrenal congênita, distúrbios hidroeletrólíticos; n°: número absoluto.

Na população geral, houve 1762 diagnósticos, ou seja, 2,3% desta população foi diagnosticada com mais de uma doença (máximo duas). Na população EAM, apenas 3 dos 199 casos foram diagnosticados com pelo menos 2 doenças, representando 1,5%. Já nos pacientes que faziam uso de terapias contínuas, 2,6% foram diagnosticados com 2 doenças durante o atendimento na UER. Nesta população, a coluna “diagnóstico” da ficha de entrevista farmacêutica foi preenchida e os dados computados de acordo com a hipótese diagnóstica

informada pela equipe médica da UER. O tratamento em uso contínuo não necessariamente relacionava-se com a condição atual do paciente no momento da consulta, ou seja, mesmo que fosse identificado uma baixa ou média adesão à farmacoterapia de uso contínuo, sua hipótese diagnóstica não se relacionava, obrigatoriamente, a falhas de adesão.

De acordo com o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, nossa população EAM refletiu a população geral em termos de idade ($p=0,361$).

4.2 Eventos adversos aos medicamentos

Dentre todos os pacientes identificados com EAM, 143 (8,3%) apresentaram apenas 1 evento. Dentre os 275 eventos identificados neste estudo, 56 pacientes tiveram como causa de admissão hospitalar pelo menos 2 EAM, os quais podiam ou não ter como causa um ou mais medicamentos diferentes (Tabela 2).

Tabela 2: Número de eventos adversos aos medicamentos por paciente (população geral e população EAM).

Nº EAM/paciente	Nº	%
Nenhum	1524	88,4
Um	143	8,3
Dois	40	2,4
Três	11	0,6
Quatro	2	0,1
Cinco	1	0,1
Seis	1	0,1

O maior número de EAM ocorreu na faixa etária de 0-5 anos, porém, não há diferença significativa entre os grupos (Tabela 3).

Tabela 3: Tabela de referência cruzada para análise do perfil de faixa etária da população com e sem EAM.

Faixa Etária	EAM?		Total	Valor de P*
	Não	Sim		
0-5 anos	976	120	1096	0,405
	57,0%	7,0%	64,0%	
6-9 anos	313	43	356	
	18,3%	2,5%	20,8%	
10-15 anos	224	36	260	
	13,1%	2,1%	15,2%	
Total	1513	199	1712**	
	88,4%	11,6%	100,0%	

*P= valor de significância estatística - teste qui-quadrado. Porcentagens calculadas em relação ao número total de pacientes.** 11 pacientes da população total não informaram a idade.

Embora o número de pacientes do sexo masculino admitidos em decorrência de pelo menos 1 EAM fosse ligeiramente menor do que os do sexo feminino na população EAM, ao teste de comparação de proporções notou-se que não há diferença numericamente significativa entre eles (Tabela 4).

Tabela 4: Característica da população EAM relacionada ao sexo.

	EAM?			Valor de P*
	Sim	Não	Total	0,285
Feminino	105	648	753	
	6,1%	37,6%	43,7%	
Sexo				
Masculino	94	876	970	
	5,5%	50,8%	56,3%	
Total	199	1524	1723	
	11,5%	88,5%	100%	

* P= valor de significância estatística - teste qui-quadrado.

O evento adverso de maior frequência foi o uso inadequado do medicamento, identificado em 39,3% dos casos (Tabela 5) principalmente nos pacientes entre 6-9 anos (38,2%) (Tabela 6). Este evento relaciona-se principalmente a prescrições de medicamentos não indicados para a condição atual do paciente (Tabela 7). Em seguida, a incidência de inefetividade terapêutica (IT) (n=74; 26,9%); não-adesão (n=46) e RAM (n=41) aparecem em proporções semelhantes, sendo 16,7% e 14,9%, respectivamente (Tabela 5).

Tabela 5: Frequência de EAM em relação à população geral e população EAM.

EAM	Nº absoluto	% (em relação a população geral)	% (em relação a população EAM)
Reação adversa	41	2,3	14,9
Não adesão	46	2,6	16,7
Inefetividade terapêutica	74	4,1	26,9
Uso inadequado	108	6,0	39,3
Intoxicação medicamentosa	3	0,2	1,1
Interação medicamentosa	2	0,1	0,7
Queixa técnica	1	0,1	0,4
Total	275	15,4	100,0

Tabela 6: Frequência de EAM relacionado à faixa etária.

EAM	0-5 anos		6-9 anos		10-15 anos		Total		Valor de P**
	Nº	%*	Nº	%*	Nº	%*	Nº	%*	
RAM	31	18,9	6	10,9	4	7,1	41	14,9	0,066
Não Adesão	27	16,5	10	18,2	9	16,1	46	16,7	0,946
Inefetividade terapêutica	42	25,6	16	29,1	16	28,6	74	26,9	0,838
Uso inadequado	61	37,2	21	38,2	26	26,4	108	39,3	0,466
Intoxicação	2	1,2	0	0,0	1	1,8	3	1,1	0,643
Interação	1	0,6	1	1,8	0	0,0	2	0,7	0,509
Queixa técnica	0	0,0	1	1,8	0	0,0	1	0,4	0,134
Total	164	100,0	55	100,0	56	100,0	275	100,0	_____

*Porcentagem calculada em relação ao total isolado de cada faixa etária. ** P= valor de significância estatística - teste qui-quadrado.

A figura 3 demonstra o número médio de cada um dos EAM em relação ao número total de pacientes admitidos por esta causa com o respectivo desvio padrão.

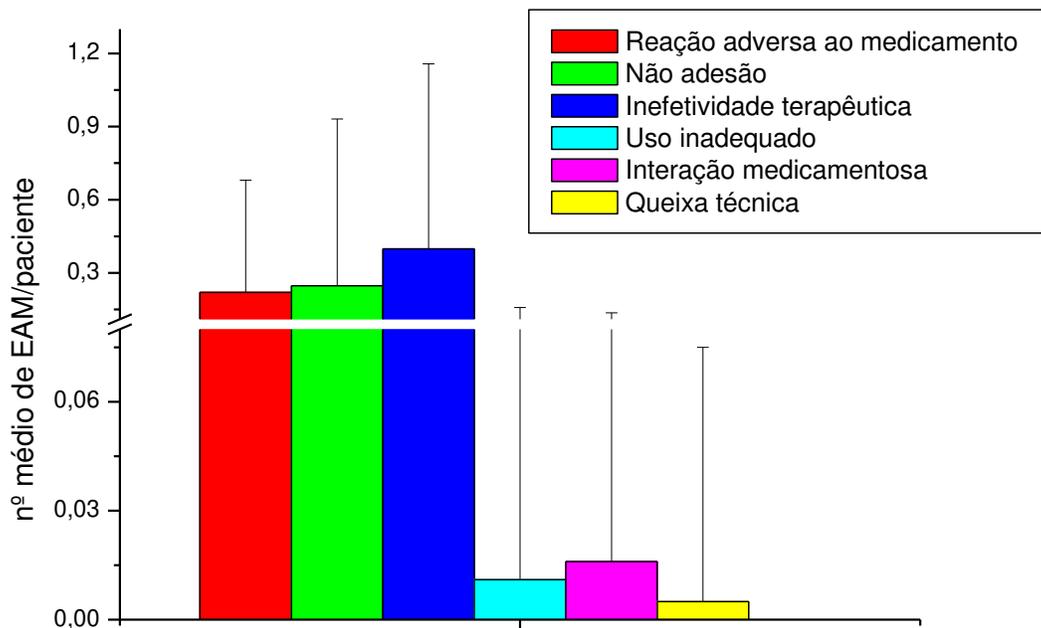


Figura 3: Características dos pacientes “População EAM” em relação ao número médio de eventos adversos aos medicamentos identificados nesta população.

Tabela 7: Subclassificação dos EAM identificados na população de estudo em relação ao próprio EAM e em relação ao número total de EAM identificados.

EAM	Subclassificação	Nº	% em relação ao EAM	% em relação ao total de EAM	
Reação adversa ao medicamento	Efeito indesejado	41	100,0%	14,9%	
	Não adesão	Dificuldade de conseguir o medicamento	8	17,4%	2,9%
		Não lembra de administrar o medicamento	11	23,9%	4,0%
		Acha que já se curou	20	43,5%	7,2%
		Efeitos colaterais ruins	7	15,2%	2,5%
		Total	46	100,0%	16,6%
Inefetividade terapêutica	Fator exógeno/ambiental	3	4,1%	1,1%	
	Condição refratária ao medicamento	71	95,9%	25,8%	
	Total	74	100,0%	26,9%	
Uso inadequado	Automedicação	19	17,6%	6,9%	
	Sobre-dose	4	3,7%	1,5%	
	Sub-dose	27	25,0%	9,8%	
	Medicamento prescrito não é indicado para aquela condição	37	34,3%	13,4%	
	Paciente não necessita do medicamento	19	17,6%	6,9%	
	Administração de posologia inadequada	1	0,9%	0,4%	
	Falhas na administração	1	0,9%	0,4%	
	Total	108	100,0%	39,3%	
	Intoxicação	Queixa técnica	0	0,0%	0,0%
Interação medicamentosa		1	33,3%	0,4%	
Uso inadequado		2	66,7%	0,7%	

EAM	Subclassificação	Nº	% em relação ao EAM	% em relação ao total de EAM
Intoxicação	Total	3	100,0%	1,1%
	Sinergismo	0	0,0%	0,0%
Interação	Antagonismo	1	50,0%	0,4%
	Efeito colateral ruim	1	50,0%	0,4%
	Total	2	100,0%	0,8%
Queixa técnica	Forma farmacêutica contendo maior ou menor quantidade de princípio ativo do que o prescrito/descrito	1	100,0%	0,4%

Classes terapêuticas

As principais classes terapêuticas utilizadas pelos pacientes identificados com EAM no momento da admissão hospitalar estão representadas na tabela 8. A tabela 9 mostra os principais medicamentos envolvidos em cada EAM. Observa-se que o principal medicamento envolvido nos casos de reação adversa ao medicamento, não adesão e uso inadequado foi a Amoxicilina. Levando-se em conta a inefetividade terapêutica, destacam-se a Dipirona e o Paracetamol. Nos casos de interação medicamentosa, intoxicação e queixa técnica, todos os medicamentos envolvidos foram identificados uma única vez.

Tabela 8: Principais classes terapêuticas envolvidas nos EAM (78).

Principais grupos terapêuticos envolvidos nos EAMs	Classificação ATC		
		Nº	%
Antibacterianos de uso sistêmico, TO* e OFT**		72	26,0
Amoxicilina	J01CA04	30	10,8
Cefalexina	J01DB01	10	3,6
Azitromicina	J01FA10	7	2,5
Neomicina	A01AB08/A07AA51	5	1,8
Nistatina	A01AA02	1	0,4
Tobramicina	J01GB01/S01CA66	5	1,8
Cloranfenicol	J01BA01	3	1,1
Penicilina benzatina	J01CE08	3	1,1
Gentamicina	J01GB03	1	0,4
Sulfametoxazol + TMP	J01EE01	2	0,7
Mupirocina	D06AX09	1	0,4
Ácido pipemídico	J01MB04	1	0,4
Nitrofurantoína	J01XE01	1	0,4
Amoxicilina + Clavulanato	J01CR60	2	0,7
Vacinas		3	1,1
Pneumo	J07AL	2	0,7
Meningo AC	J07AH	1	0,4
Analgésico e Antitérmicos		42	15,2
Dipirona	N02	24	8,7
Paracetamol	N02BE01	17	6,1
Ácido acetilsalicílico	A02AH60	1	0,4
Antiinflamatórios e antireumáticos		10	3,6
Nimesulide	M01AX17/M02AA64	2	0,7
Ibuprofeno	C01EB16	4	1,4
Indometacina	C01EB03	1	0,4
Cetorolaco de trometamina	----	1	0,4
Diclofenaco sódico	D11AX18	2	0,7
Medicamentos para doenças do trato gastrointestinal / Antieméticos e antinauseantes		8	2,9
Omeprazol	A02BC01	1	0,4
Bromoprida	A03FA04	3	1,1
Dimeticona	P03AX05	1	0,4

	Classificação ATC	Nº	%
Metoclopramida	A03FA01	1	0,4
Ranitidina	A02BA02	1	0,4
Brometo de N-butilescopolamina	A03BB01	1	0,4
Corticóides para uso sistêmico		22	7,9
Dexametasona	A01AC02/D07AB19	3	1,1
Prednisolona	A07EA01	17	6,1
Fludocortisona	S01CA06	1	0,4
Hidrocortisona	A01AC03	1	0,4
Medicamentos para doenças respiratórias (Broncodilatadores; Glicocorticóides; Corticóides inalatórios; Antitussígenos; Mucolíticos e Expectorantes)		41	14,8
Fenoterol	G02CA03	14	5,1
Budesonida	A07FA06	8	2,9
Acebrofilina	R03DA60	1	0,4
Salbutamol	R03AC02	4	1,4
Acetilcisteína	R05CB01	2	0,7
Fenilefrina	R01AA04	3	1,1
Fluticasona	R01AD08	1	0,4
Cloridrato de ambroxol	R05CB06	5	1,8
Brometo de ipratrópio	R01AX03	2	0,7
Furoato de mometasona	R01AD09	1	0,4
Antihistamínicos de uso sistêmico e TO*		30	10,8
Fexofenadina	R06AX26	1	0,4
Dexclorfeniramina	R06AB02	15	5,4
Hidroxizina	N05BB01	7	2,5
Desloratadina	R06AX27	2	0,7
Loratadina	R06AX13	2	0,7
Cetirizina	R06AE07	2	0,7
Difenidramina	R06AA02	1	0,4
Medicamentos para transtornos neurológicos (Ansiolíticos; Antiepilépticos; Antipsicóticos; Tratamento do nistagmo)		20	7,2
Fenitoína	N03AB02	2	0,7
Ácido valpróico	N03AG01	4	1,4
Fenobarbital	N03AA02	5	1,8
Carbamazepina	N03AF01	1	0,4
Topiramato	N03AX11	3	1,1
Diazepam	N05BA01	1	0,4

	Classificação ATC	Nº	%
Clobazam	N05BA09	2	0,7
Haloperidol	N05AD01	1	0,4
Flunarizina	N07CA03	1	0,4
Antianêmicos		2	0,7
Ácido fólico	B03BB01	1	0,4
Sulfato ferroso	B03AA07	1	0,4
Antifúngicos de uso sistêmico e TO		6	2,2
Clotrimazol	A01AB18	1	0,4
Cetoconazol	D01AC08	4	1,4
Cloridrato de terbinafina	D01AE15	1	0,4
Antiparasitários		2	0,7
Mebendazol	P02CA01	1	0,4
Ivermectina	P02CF01	1	0,4
Imunossuppressores		4	1,4
Tacrolimus	L04AD02	1	0,4
Metotrexato	L01BA01	1	0,4
Hidroxicloroquina	P01BA02	1	0,4
Etanercept	L04AA11	1	0,4
Relaxante muscular		2	0,7
Tizanidina	M03BX02	1	0,4
Baclofeno	M03BX01	1	0,4
Laxantes e emolientes		4	1,4
Lactulona	A06AD11	2	0,7
Sorbitol + LSS	A05AX65	1	0,4
Glicerina		1	0,4
Antitrombótico (Varfarina)	B01AA03	1	0,4
Diurético (Espironolactona)	C03DA01	1	0,4
Vitaminas/Enzimas/Eletrólitos (Carbonato de Cálcio + Vitamina D; Enzimas pancreáticas)	A12AX61	2	0,7
Fármaco utilizado na dor neuropática (Pregabalina)	N03AX16	1	0,4
Hormônio sexual sintético	G03	1	0,4
Não identificados***		3	1,1
TOTAL		277	100

*Uso tópico; **uso oftálmico; ***trata-se de medicamentos cujo nome fornecido pelo responsável não foi encontrado em nenhuma base de dados.

Tabela 9: Principais medicamentos envolvidos em cada EAM.

Medicamento	EAM							
	Total	RAM	Não adesão	Inefetividade terapêutica	Uso inadequado	Interação	Intoxicação	Queixa técnica
Amoxicilina	30	8	4	6	11	1	0	0
Dipirona	24	6	1	11	6	0	0	0
Paracetamol	17	2	3	8	4	0	0	0
Prednisolona	17	0	3	3	11	0	0	0
Dexclorfeniramina	15	0	3	4	8	0	0	0
Fenoterol	14	2	2	4	6	0	0	0
Cefalexina	10	0	1	6	3	0	0	0
Budesonida	8	1	6	0	1	0	0	0
Ambroxol	5	0	0	0	5	0	0	0
Ácido valpróico	4	0	1	2	0	0	1	0
Ibuprofeno	4	3	0	1	0	0	0	0
Clobazam	2	0	0	1	0	1	0	0
Fenitoína	2	0	0	1	0	0	1	0
Loratadina	2	0	0	1	0	0	0	1
Baclofeno	1	0	0	0	0	1	0	0
Tizanidina	1	0	0	0	0	0	1	0
Total	156	22	24	48	55	3	3	1

4.3 Perfil de medicamentos prescritos e automedicados identificados nos pacientes admitidos com EAM

O número de pacientes com EAM identificados relacionados a medicamentos que haviam sido prescritos (169) é maior do que os casos de EAM relacionados à automedicação (30) (Tabela 10). Nos casos em que mais de um medicamento estava envolvido em 1 ou mais eventos, notou-se, conseqüentemente, que a maioria dos medicamentos causadores dos eventos provinha de medicamentos prescritos (236; 85,8%) e a automedicação foi responsável por 39 (14,2%) das admissões hospitalares.

Tabela 10: Perfil de medicamentos prescritos e automedicados responsáveis pela admissão decorrente de EAM.

Medicamento	EAM	Valor de P*
Prescritos	169 (84,9%)	0,327
Não prescritos (automedicados)	30 (15,1%)	
Total	199 (100%)	

*P= valor de significância estatística – teste não paramétrico de Mann Whitney.

Levando-se em conta apenas a população EAM, a média de eventos por medicamento prescrito foi de 1,45 e a média de eventos por automedicação foi de 1,03, não existindo diferença significativa entre os grupos.

Perfil do tratamento utilizado nos pacientes admitidos em decorrência de EAM

Os pacientes identificados com EAM tiveram a conduta clínica comparada com a população total, sendo avaliado o número médio de medicamentos em prescritos e administrados imediatamente no serviço de atendimento de urgência comparando-se com o número médio de medicamentos que foram prescritos para uso pós-alta. A figura 4 (A e B) representa a média e o desvio padrão de medicamentos nestas condições em relação à população geral e a população EAM.

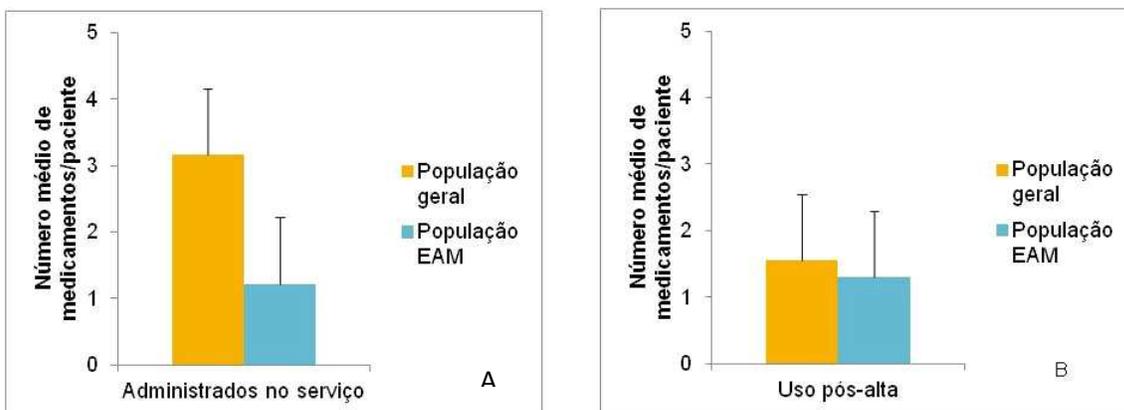


Figura 4 A e B: Número de medicamentos prescritos e administrados na UER na população geral e na população EAM por paciente. UER= Unidade de Emergência Referenciada; EAM= Evento adverso ao medicamento.

Conforme as figuras acima, notamos que a média de medicamentos utilizados no tratamento de EAM é sempre inferior a média de medicamentos administrados e prescritos para o uso pós-alta em pacientes com outros diagnósticos. Justifica-se tal fato pelo principal manejo clínico utilizado frente a pacientes admitidos por EAM, que é a suspensão do medicamento; recurso o qual também justifica-se frente aos principais EAM identificados, como por exemplo, o uso inadequado de um medicamento, além das reações adversas, interações, intoxicações e queixas técnicas, as quais necessitam do mesmo manejo.

Perfil de gravidade dos EAM, segundo critérios CTCAE

Foi observada maior ocorrência de eventos adversos a medicamentos de gravidade leve (n=173; 62,9%), seguidos de moderados (n=60; 21,8%), graves (n=40; 14,5%) e ameaçador a vida (n=2; 0,7%). Não foram detectados eventos adversos fatais nos pacientes incluídos na pesquisa.

A incidência de eventos cuja gravidade foi classificada como leve justifica o menor número de medicamentos empregados no tratamento destes pacientes, comparado com a população geral incluída no estudo.

Causalidade das RAM segundo Algoritmo de Naranjo

Ao estudo da causalidade das reações adversas aos medicamentos, apenas 1 caso (2,4%) foi classificado como definido, segundo Algoritmo de Naranjo. A maioria dos casos apresenta causa “provável” (n=19; 46,4%), seguido dos casos classificados como “possível” (n=15; 36,6%) e “duvidoso” (n=6; 14,6%).

4.4 Perfil de adesão a farmacoterapia de uso contínuo

Participaram do estudo 226 pacientes, sendo 105 do sexo masculino e 121 do sexo feminino. Em números absolutos, houve predomínio de crianças entre 0-5 anos (Tabela 11). O principal critério de inclusão foi a utilização de pelo menos um medicamento em regime contínuo para o tratamento de qualquer doença, informado pelo responsável pelo paciente.

Tabela 11: Características demográficas dos pacientes incluídos no estudo.

Características	Nº Absoluto	%
Idade		
0-5 anos	140	61,9
6-9 anos	47	20,8
10-15 anos	39	17,3

Quanto às características clínicas, os 226 pacientes atendidos relataram fazer uso de um total de 404 tratamentos em regime contínuo ($1,8 \pm 1,3$) por paciente (Tabela 12). As principais classes terapêuticas envolvidas neste tipo de tratamento estão representadas na tabela 13.

Tabela 12: Número de medicamentos em uso contínuo por parte dos 226 pacientes incluídos no estudo.

Número	Nº Absoluto	%
Um	133	58,8
Dois	52	23
Três	20	8,8
Quatro	11	4,9
Cinco ou mais*	10	4,4

*Número máximo de medicamentos utilizados em regime contínuo detectados no estudo = 8.

Tabela 13: Dados sobre as classes terapêuticas dos medicamentos em uso contínuo pelos pacientes entrevistados de acordo com o sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) (86).

Classe	Classificação ATC	Nº Absoluto	%
Broncodilatador	R01/R02/R03	75	18,6
Antimicrobiano*	J01	71	17,6
Antihistamínico	R06	26	6,4
Antiepiléptico	N03	26	6,4
Corticóide sistêmico	H02	22	5,4
Antiulceroso	A02	17	4,2
Corticóide inalatório	H02	17	4,2
Antianêmico	B03	15	3,7
Vitaminas e minerais	A11/A12/V06	15	3,7
Antihipertensivo	C02	14	3,5
Imunossupressor	L04	11	2,7
Anticolinérgico	A04	10	2,5
Enzimas	A09	10	2,5
Laxante	A06	10	2,5
Antirretroviral	J06	9	2,2
Diurético	C03	9	2,2
Ansiolítico	N05B	7	1,7
Distúrbios da tireoide	H03	6	1,5
Antiinflamatório	M01	5	1,2
Antipsicótico	N05A	5	1,2
Insuficiência cardíaca	C01	5	1,2

Classe	Classificação ATC	N° Absoluto	%
Antidepressivo	N06A	4	1,0
Analgésico/Antitérmico	N02B	3	0,7
Hormônio sexual sintético	G03	3	0,7
Antifúngico	J02	2	0,5
Relaxante muscular	M03	2	0,5
Anticoagulante	B01	1	0,2
Antiespasmódico urinário	G04B	1	0,2
Corticóide tópico	D07	1	0,2
Hipolipemiante	C10A/C10B	1	0,2
Hipoglicemiante	A10B	1	0,2

*Antimicrobianos de uso sistêmico, oftálmico e tópico.

Adesão ao tratamento medicamentoso

Quanto às características do perfil de adesão à terapia prescrita, segundo o teste de Morisky-Green aplicado aos pacientes, houve predomínio de alta adesão, representando 62,2% de todos os tratamentos que seguem o perfil analisado (Tabela 14).

Tabela 14: Perfil de adesão ao tratamento em regime contínuo na população de estudo.

Grau de Adesão	Frequência	%
Baixa	26	6,4
Média	127	31,4
Alta	251	62,2
Total	404	100

A alta adesão ao tratamento ocorre principalmente entre 0 e 9 anos. Ao analisarmos a baixa e média adesão, notamos que a principal faixa etária envolvida está entre os 0-5 anos. Se considerarmos a média adesão nas faixas de 0-5 e 6-9 anos, notamos que proporcionalmente, há certa similaridade entre os resultados (Tabela 15).

Tabela 15: Relação entre índice de adesão e a faixa etária da população estudada.

Faixa etária		Grau de adesão			
		Baixa	Média	Alta	Total
0-5 anos	Nº	12	69	153	234
	% em relação ao grau de adesão	3,0%	17,1%	37,8%	57,9%
6-9 anos	Nº	5	23	61	89
	% em relação ao grau de adesão	1,2%	5,7%	15,1%	22,0%
10-15 anos	Nº	9	35	37	81
	% em relação ao grau de adesão	2,2%	8,7%	9,1%	20,0%
Total	Nº	26	127	251	404
	% em relação ao grau de adesão	6,4%	31,5%	62,1%	100,0%

*Teste qui-quadrado indica que há diferença significativa entre os grupos ($p=0,013$).

Em relação ao sexo, embora o número de mulheres apresente-se ligeiramente maior em relação aos homens, o teste estatístico aplicado demonstra que não há diferença significativa entre os grupos (Tabela 16).

Tabela 16: Relação entre sexo e grau de adesão do grupo de estudo.

Sexo		Grau de adesão			
		Baixa	Média	Alta	Total
Feminino	N°	11	36	74	121
	% em relação ao grau de adesão	4,9%	15,9%	32,7%	53,5%
Masculino	N°	4	42	59	105
	% em relação ao grau de adesão	1,8%	18,6%	26,1%	46,5%
Total	N°	15	78	133	226
	% em relação ao grau de adesão	6,6%	34,5%	58,9%	100,0%

*Teste qui-quadrado indica que não há diferença significativa entre os grupos ($p=0,116$).

Perfil de respostas ao Questionário de Morisky-Green

De acordo com as respostas obtidas, a principal causa de não adesão não intencional relaciona-se com o descuido com o horário de administração do medicamento (77,7%), embora o índice de respostas referente ao esquecimento seja semelhante (75,7%). Tratando-se de não adesão de causa intencional, a maioria dos pacientes relatou abandonar o tratamento após sentir-se pior com o uso do medicamento (88,9%). Apenas 23,5% dos pacientes que faziam uso de farmacoterapia em regime contínuo revelaram não ter conhecimento sobre a importância em seguir corretamente o tratamento e, 40,5% dos casos afirmaram falta de motivação para utilização destes medicamentos. O perfil de respostas obtidas no teste de Morisky-Green aplicado aos pacientes encontra-se na tabela 17.

Tabela 17: Respostas obtidas no teste para avaliação do grau de adesão a farmacoterapia de uso contínuo.

Respostas do Questionário Morisky-Green*												
	P.1		P.2		P.3		P.4		P.5		P.6	
	Nº	%										
Sim	306	75,7	314	77,7	358	88,6	359	88,9	117	76,5	62	40,5
Não	98	24,3	90	22,3	46	11,4	45	11,1	36	23,5	91	59,5

*Perguntas: 1) Alguma vez você se esqueceu de tomar os medicamentos para sua doença? 2) Alguma vez você foi descuidado com os horários de tomar os medicamentos? 3)Alguma vez você deixou de tomar os medicamentos para sua doença, por se sentir melhor? 4) Alguma vez você deixou de tomar os medicamentos para sua doença, por iniciativa própria, após ter se sentido pior? 5) Você foi informado sobre a importância e benefício de usar o medicamento? 6) Você se esquece de repor os medicamentos antes que terminem?

5. DISCUSSÃO

Nos últimos anos o avanço de estudos clínicos em pediatria demonstrou a importância do estágio de desenvolvimento na atividade farmacocinética e farmacodinâmica. Os resultados deste trabalho demonstram que os EAM são comuns em pacientes pediátricos e lactentes, embora estas populações sejam excluídas dos ensaios clínicos devido às questões éticas, logísticas e financeiras. Entretanto, na prática clínica, frequentemente, a população infantil e de lactentes são submetidas a tratamentos que empregam medicamentos que não foram testados quanto à sua segurança e eficácia, o que as coloca na posição de órfãs terapêuticas. Estratégias para otimizar o uso de medicamentos durante este período inclui análises críticas de risco e benefício das terapias propostas e análise de prescrições de medicamentos realizadas antes de sua dispensação e consequente utilização pelo paciente.

A maioria das crianças atendidas na UER Pediátrica era branca e não havia diferença numérica significativa entre os sexos, porém, a média entre eles foi ligeiramente maior na população feminina. Estes resultados foram semelhantes e comparáveis com os achados em literatura, como descrito por Zambom et al. (85) onde, dos 1998 pacientes admitidos, 1177 (58,9%) eram do sexo masculino; 1260 (63,1%) tinham idade menor que cinco anos e 557 (27,9%) eram menores de um ano.

Os resultados aqui apresentados demonstram em números absolutos um maior número de EAM em crianças menores de 5 anos, o que está de acordo com dados da literatura. Pode-se citar um estudo retrospectivo de onze anos nos Estados Unidos que demonstrou que a admissão na emergência pediátrica derivada de um EAM é maior para crianças de 0-5 anos (87). Porém, observa-se que as crianças menores de 5 anos são as que tem a maior entrada no serviço de emergência. Para se estabelecer uma proporcionalidade de frequência de EAM nas 3 diferentes faixas etárias estudadas, realizou-se o teste não-paramétrico

Kruskal-Wallis com K amostras independentes e foi observado que não houve diferença significativa entre as faixas etárias da população de estudo.

A média de EAM encontrados neste estudo (11,5%) foi maior do que as médias relatadas na literatura, observadas em estudos de revisões sistemáticas, que varia de 0,6 % a 4,3 % (27, 37). As razões que poderiam explicar o número maior de EAM são: a presença do farmacêutico clínico que contribui para a verificação e caracterização de um EAM; a diferença na contextualização do que quantificar em relação a um EAM, uma vez que a grande maioria dos estudos analisam apenas a incidência de RAM e intoxicação medicamentosa; e ainda a característica da unidade estudada, que por ser uma unidade de referência, recebe os casos mais graves. Outro ponto a ser discutido, além da classificação e análise dos EAM, é a identificação destes ocorridos em instituições hospitalares, como comentado no trabalho de Silva e colaboradores (36), onde os EAM considerados de menor intensidade não são notificados pela inexistência de processos voltados à identificação, notificação e registro dos mesmos, ou por medo da exposição e punição. Quando se discutem erros e danos, tradicionalmente o foco é no indivíduo que executa o ato inseguro, e a busca da causa dos erros limita-se à procura das pessoas envolvidas. Atualmente, a visão sistêmica dos eventos, que é amplamente aceita, tem como premissa básica que o ser humano é falível e que erros são esperados, mesmo nas melhores organizações. Nessa visão, as medidas de prevenção levam em conta a premissa inicial de que não podemos mudar a condição humana, mas podemos mudar as condições em que trabalham, sendo assim, a ideia central, o desenvolvimento de defesas sistêmicas.

Os erros de medicação em pacientes hospitalizados envolvem principalmente a prescrição (39-49%). As outras causas incluem os erros de administração (26-38%), transcrição (11-12%) ou dispensação (11-14%) (88). No Brasil, a pesquisa sobre erros de medicação vem crescendo nos últimos anos, principalmente no que se refere a falhas de dispensação. Em 2005, uma pesquisa

nesta área realizada em um hospital pediátrico do Espírito Santo detectou 11,5% de erros (45).

A farmacovigilância mundial destaca as RAM como uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade. As taxas de prevalência variam em função das metodologias empregadas e das características do sistema de saúde dos países investigados. Estudo realizado nos Estados Unidos com população adulta hospitalizada do Medicare identificou que 1,7% dos pacientes apresentaram RAM. Uma revisão de 14 estudos australianos identificou que a ocorrência de RAM foi responsável por 2,4 a 3,6% das internações de pacientes adultos. No Reino Unido, a análise de 19 mil internações verificou que a taxa de internação adulta relacionada à RAM foi de 6,5% e um estudo prospectivo realizado no mesmo país detectou que 14,7% dos pacientes apresentaram uma ou mais RAM durante a internação, sendo os principais medicamentos envolvidos os analgésicos opióides, corticosteroides sistêmicos, anticoagulantes e antibióticos (88). No Brasil, a epidemiologia das RAM é pouco investigada, e os trabalhos publicados são restritos a hospitais de ensino. Uma coorte de pacientes de clínica médica de um hospital universitário do sul do país foi acompanhada durante a internação e detectou que 43% deles apresentaram uma ou mais RAM e os principais medicamentos envolvidos foram os agentes anti-infecciosos e fármacos que atuam no sistema nervoso central. Outro estudo, transversal, com 335 paciente atendidos no serviço de emergência de Porto Alegre devido a problemas relacionados com medicamentos identificou 35 casos de suspeitas de RAM. Considerando apenas as RAM com causalidade definida e provável, segundo Algoritmo de Naranjo, a frequência de admissão no serviço de emergência é de 48,6%, semelhante à descrita na literatura (14). Não há relatos na literatura de estudos que relacionam a admissão hospitalar em unidade de emergência pediátrica com RAM. Espera-se que a prevalência seja ainda maior do que em adultos, uma vez que testes clínicos não foram realizados e muitos medicamentos não foram aprovados para o uso na população infantil e lactente. Sendo assim,

justifica-se a prevalência de 14,9% de RAM identificadas nos pacientes incluídos neste estudo.

Estudos prévios demonstram que a classe terapêutica mais envolvida com EAMs é a dos antibióticos (16, 25), igualmente ao identificado neste (principalmente os beta-lactâmicos), seguidos de analgésicos/antitérmicos. Deve-se destacar que a maioria dos estudos realizados na literatura são em países que a dipirona é proscrita, e outro motivo deste aparecimento é justificado pela automedicação, decorrente do medicamento ser isento de prescrição em nosso país. Neste caso, pelo relato dos responsáveis, a automedicação foi pequena (15,1%) comparando com o relato de uso de automedicação na população pediátrica Brasileira (95%) (66). Neste contexto, a presença de um farmacêutico que saiba orientar o paciente na hora da compra de um medicamento isento de prescrição é essencial.

A maioria dos EAM foi de gravidade leve e em relação à classificação, os EAM mais frequentes foram de uso inadequado do medicamento, principalmente a prescrição de medicamentos não indicados para a condição apresentada pelo paciente. Em relação à inefetividade terapêutica, não foi encontrado em literatura trabalhos que discutissem a frequência deste em EAM e admissão ao serviço hospitalar. Assim, a inefetividade terapêutica é um assunto ainda pouco abordado e difundido entre os profissionais de saúde que, quando se deparam com uma suspeita de inefetividade terapêutica, tendem a questionar, em primeira instância, a qualidade do medicamento produzido pela indústria farmacêutica. Entretanto, é sabido que este evento pode ocorrer por diversas razões, desde a síntese do fármaco até a administração do medicamento ao paciente. O que se observou, pelos casos atendidos, é que um estudo melhor da farmacologia e da farmacocinética destes medicamentos envolvidos pode fornecer parâmetros importantes para ajudar na conduta clínica, orientando, por exemplo, a decisão de troca ou no acerto de dosagem deste. Em relação as RAM, os resultados aqui demonstrados são similares as revisões sistemáticas encontradas na literatura

onde a maior parte das reações estão relacionadas a farmacodermia e a frequência de aparecimento é a mesma (16, 25).

O presente estudo estabelece também o perfil de adesão à farmacoterapia de uso contínuo, demonstrando que há uma incidência significativa de falhas na administração dos medicamentos. Ressalta-se assim, a importância de atuação do farmacêutico clínico para orientar e intervir no uso correto dos medicamentos, visando o bem estar do paciente e a redução de custos para o sistema de saúde pública. Os pacientes pediátricos são os mais vulneráveis a falhas de adesão, pois estão submetidos aos cuidados de terceiros. Quando uma doença que envolve a necessidade de uma terapia farmacológica, acomete uma criança, o modo como esta reage e a relação que estabelece com o seu cuidador, influenciarão o seu bem estar (35). Um ambiente familiar que apresenta dificuldades de relacionamentos acarreta inúmeros prejuízos para a adesão ao tratamento contínuo, pois a família desempenha um papel fundamental tanto na etiologia como no gerenciamento das doenças crônicas (89).

A literatura demonstra que a qualidade da relação entre paciente e seu médico é outro fator importante e determinante para que haja adesão ao tratamento. Relações de tratamento efetivas são caracterizadas por um ambiente onde as técnicas alternativas são exploradas, o tratamento é negociado, a adesão é discutida e o tratamento planejado segundo acordo estabelecido entre profissional e paciente para se adequar às condições do paciente, como horários, por exemplo (51).

Para mensuração da adesão/não adesão, o Teste de Morisky-Green é o que se sobressai em função de sua utilização corrente no meio científico e simplicidade de aplicação (52). O Teste de Morisky-Green utilizado neste estudo é um método eficaz para detectar adesão dos pacientes, uma vez que identifica atitudes e comportamentos frente à decisão da tomada do medicamento, sendo um método muito eficiente principalmente para identificar não adesão à farmacoterapia (61). Como todo teste, no entanto, está sujeito a erros de informações, tais como omissão ou falha de memória (84). Quanto às

características do perfil de adesão à terapia prescrita, segundo o teste de Morisky-Green aplicado aos pacientes, houve no presente estudo predomínio de alta adesão, representando 62,1% dos casos.

Revisões sistemáticas de estudos pediátricos internacionais relatam uma variabilidade da prevalência de adesão entre 49% e 100%, com 76% dos estudos relatando adesão acima de 75%, com tendência a maior adesão em países desenvolvidos (90). Acredita-se que a menor adesão verificada nos países em desenvolvimento seja, principalmente, decorrente da dificuldade de acesso aos medicamentos e o alto custo do tratamento, muitas vezes não sendo suprido pelo SUS (91).

A alta adesão ao tratamento, quando analisada em função da faixa etária, ocorre principalmente nos pacientes entre 0 e 9 anos, confirmando a literatura sobre doenças crônicas na infância e o papel do cuidador (91). Se considerarmos a média adesão nas faixas de 0-5 e 6-9 anos, notamos que proporcionalmente, há certa similaridade entre os resultados. Este índice é decorrente de uma falha proveniente do adulto cuidador, identificada durante a entrevista farmacêutica, o que reforça a necessidade de inclusão de programas educacionais voltados ao uso racional de medicamentos. A literatura considera a escolaridade como um momento adequado da criança portadora de doença crônica passar a gerenciar o seu próprio tratamento (92), mas podemos também considerar subestimado a competência da criança em auto-gerenciar o tratamento. Muitas vezes, observa-se a ocorrência de um ciclo vicioso: a falta de adesão encontrada principalmente em adolescentes gera uma crítica por parte de seus pais, a qual, por sua vez, torna-se uma fonte adicional de conflitos que somada à crescente negatividade dos pais leva o jovem a piorar a sua adesão ao tratamento (93).

Em comparação com os adultos, é ainda menos provável que as crianças sigam um plano terapêutico. Um estudo de crianças com infecções estreptocócicas e para as quais foi prescrito um curso de dez dias de penicilina, demonstrou que 56% do total abandonam o tratamento no terceiro dia, 71% do total inicial no sexto dia, e 82% do total inicial no nono dia (94). A adesão a um plano terapêutico é ainda pior nos casos de doenças crônicas, como o diabetes

mellitus tipo 1 e a asma, que necessitam de uma terapia complexa durante longos períodos (95).

Estudos demonstram que os pais esquecem cerca de metade das informações 15 minutos depois da consulta com o médico, recordando do primeiro terço da orientação e lembram mais acerca do diagnóstico que dos detalhes do plano terapêutico (94).

Diante dos critérios analisados para conferência do grau de adesão à terapia de uso contínuo proposto no questionário de Morisky-Green, constatou-se que as principais causas de baixa (6,4%) e média adesão (31,5%) ao tratamento são descuido com o horário (77,7%) e esquecimento (75,7%), respectivamente. Constatou-se ainda, que em 76,5% dos casos em que a terapia foi interrompida, o paciente estava ciente da importância e benefício do medicamento.

A partir de uma análise de todas as terapias de regime contínuo em uso pelos pacientes entrevistados, foi possível avaliar as classes terapêuticas mais frequentes entre os atendidos e o grau de adesão por classe terapêutica. A classe terapêutica mais frequente, como já mostrada nos resultados, foi a dos broncodilatadores, representando 18,6% dos medicamentos utilizados e com adesão alta em 87,5% dos casos, valor bastante alto quando comparado aos 30% e 70% em outros estudos para pacientes em uso destes medicamentos (57, 58).

Os métodos de aferição do grau de adesão são classificados em diretos e indiretos. Os métodos diretos possibilitam a identificação do medicamento em líquidos biológicos e estes geralmente fornecem maior taxa de não adesão do que os métodos indiretos. No entanto, ainda não foram desenvolvidos para todos os medicamentos, o que torna a aferição de adesão impossível de se determinar em muitos casos que se deseja avaliar. Os métodos indiretos baseiam-se na avaliação, feita pelo próprio indivíduo ou por um profissional de saúde, acerca da forma de administração dos medicamentos. Uma possível prova da influência do método na obtenção dos resultados e justificativa para a diferença de valores observada é que estudos realizados utilizando-se também o método de avaliação indireto obtiveram uma adesão ao tratamento aos broncodilatadores (89,3%) (59), um número bastante próximo ao encontrado no nosso estudo.

Logo em seguida temos os antibacterianos, 17,6% dos medicamentos utilizados, seja profilático ou tratamento, com um índice de adesão de 73,1%, um número bastante semelhante à média encontrada, 65,5% (60), em estudos em que se analisava adesão ao uso profilático de antibióticos em pacientes pediátricos, o que evidencia a preocupação dos cuidadores em relação ao uso do antibiótico com o intuito de evitar o aparecimento de infecções bacterianas em crianças com infecções recorrentes.

O presente estudo estabelece o perfil de adesão à farmacoterapia de uso contínuo, demonstrando que há uma incidência significativa de falhas na administração dos medicamentos. Ressalta-se ainda a importância de atuação do farmacêutico clínico através da atenção farmacêutica para orientar e intervir no uso correto dos medicamentos, visando o bem estar do paciente e a redução de custos para o sistema de saúde pública.

Apesar da grandiosidade e complexidade deste trabalho e por tratar-se do primeiro com este delineamento do estudo no Brasil, existiram algumas limitações durante sua elaboração, como, por exemplo, a falta de atendimento farmacêutico durante os finais de semana e nos plantões noturnos. Durante a elaboração do projeto piloto, todas estas perdas foram consideradas sem que pudessem acarretar em um resultado final não fidedigno, porém um maior número de pacientes permitiria a identificação de mais casos de EAM o que, conseqüentemente, permitiria a elaboração de mais estudos de casos envolvendo estes problemas.

6. CONCLUSÃO

Devido à elevada incidência e alta gravidade, a ocorrência de EAMs, além de refletirem diretamente na qualidade de assistência prestada, tem impacto financeiro significativo, acarretando custos adicionais aos tratamentos sanitários, tanto para os estabelecimentos de saúde quanto para os pacientes, para os planos de saúde ou para a sociedade, constituindo-se, assim, em importantes problemas de saúde pública que preocupam farmacêuticos, médicos, enfermeiros e gestores da área da saúde.

Destacam-se, mundialmente, os prejuízos causados em decorrência de RAM e os erros de medicação, os quais afetam milhões de pessoas anualmente, com custos na casa dos bilhões de dólares arcados por pacientes, estabelecimentos de saúde, governos e planos de saúde, sendo que aproximadamente metade destes custos poderia ser extinto caso os EAMs preveníveis fossem evitados.

Precisar qual é o real impacto econômico das ações de farmacovigilância, tendo como base a razão custo-resultado entre os custos de implantação e desenvolvimento destas ações e os resultados clínicos, humanístico e econômicos obtidos, não é tarefa fácil. A falta dessa informação limita a argumentação dos profissionais de saúde junto aos gestores, tanto de instituições públicas como privadas, em relação à necessidade de implantação e desenvolvimento de ações de farmacovigilância.

Os resultados obtidos neste trabalho demonstram uma alta incidência de EAMs envolvendo crianças e lactentes que são atendidos em pronto atendimento pediátrico, além de problemas relacionados à adesão a farmacoterapia de uso contínuo, o que pode contribuir para o agravamento de problemas de saúde e o aumento dos prejuízos sociais e econômicos. O desenvolvimento de ações de farmacovigilância e programas de educação social são essenciais para a

promoção do uso racional de medicamentos, podendo reduzir significativamente estes problemas.

Assim, justifica-se o importante impacto deste trabalho, uma vez que todos os pacientes atendidos pela equipe de farmácia clínica receberam orientação acerca do uso racional de medicamentos através de folhetos explicativos e também de orientações verbais, além de conscientizar a população acerca da importância em se manter continuamente um tratamento. Desta forma, os ganhos foram tanto sociais e de qualidade de vida, quanto ao importante e positivo impacto financeiro ao Sistema Único de Saúde.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) American College of Clinical Pharmacy. The Definition of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):816-7.
- 2) Angonesi D, Sevalho G. Atenção farmacêutica: fundamentação conceitual e crítica para um modelo brasileiro. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2010; 15(3):3603-14.
- 3) Hepler CD. Clinical Pharmacy, Pharmaceutical Care and the Quality of Drug Therapy. *Pharmacotherapy*. 2004;24(11):1491-8.
- 4) American College of Clinical Pharmacy. ACCP defines clinical pharmacy. *ACCP Rep*. 2008;28(6):816-7.
- 5) Pires CF, Costa MM, Angonesi D, Borges FP. Demanda del servicio de atención farmacéutica en una farmacia comunitaria privada. *Pharmacy Pract*. 2006; 4(1): 34-7.
- 6) Soler O, Rosa MB, Fonseca AL, Fassy MF, Machado MC, Silva RMC, et al. Assistência farmacêutica clínica na atenção primária à saúde por meio do programa de saúde da família. *Rev Bras Farm*. 2010;91(1):37-45.
- 7) Viktil KK, Blix S. The Impact of Clinical Pharmacists on Drug-Related Problems and Clinical Outcomes. *Nordic Pharmacological Society. Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008, 102(3): 275-80.
- 8) Chisholm-Burns MA, Lee KJ, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, et al. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care*. 2010; 48(10):923-33.
- 9) Otero MJ, Dominguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: uma patologia emergente. *Farm Hosp*. 2000; 24(4):258-266.
- 10) Vieira FS. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. *Ciê. Saúde coletiva*. 2007; 12(1):213-20.
- 11) Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S. *Epidemiologia do medicamento: princípios gerais*. São Paulo: Hucitec=Abrasco; 1989.p.43-55.
- 12) Gomes MJVM, Reis AMM. *Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Atheneu; 2001.
- 13) Estados Unidos da América. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Development and Use of Risk Minimization Action Plans. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) [acesso em 17 jul 2012]. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
- 14) Lamarque V, Plétan Y. The pharmaceutical industry and the adverse effects of drugs. *Ann Pharm Fr*. 2007; 65 (5):308-14.
- 15) Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Conceitos em farmacovigilância [acesso em 18 ago 2012]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/conceito.htm#3>
- 16) Organização Mundial da Saúde. *International drug monitoring: the role of national centers*. Geneva: Organização Mundial da Saúde. 1972; 9p.
- 17) Pillans PI. Clinical perspectives in drug safety and adverse drug reaction. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2008; 1(5):695-705.
- 18) Nunes AMC. Conceitos básicos de farmacovigilância. In: Castri CGSO. *Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas*. Rio de Janeiro: Fio Cruz; 2000. p. 106-26.
- 19) Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergesten-Mendes G. Reações adversas a medicamentos como determinante da admissão hospitalar. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(3):237-41.

- 20) Venulet J, Ham T. Methods for monitoring and documenting adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol Therap.* 1996; 34(3):112-29.
- 21) Organização Mundial da Saúde. World Alliance for Patient Safety. OMS Taxonomy. The conceptual framework for the international classification for patient safety. Version 1.1 Final technical report. Chapter 3. The international classification for patient safety key concepts and preferred terms [internet]. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2009 [acesso em 4 ago 2012]. Disponível em: <http://www.OMS.int/patientsafety/taxonomy/icps+chapter3.pdf>
- 22) Van den Bemt PM, Egberts AC, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, Van der Pol WS. Adverse drug events in hospitalized patients. A comparison of doctors, nurses and patients as sources of reports. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55(2):155-8.
- 23) Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen IA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA.* 1997;277(4):307-11.
- 24) Gandhi TK, Burstin HR, Cook EF, Puopolo AL, Haas JS, Brennan TA, et al. Drug complications in outpatients. *J Gen Intern Med.* 2000;15(3):149-54.
- 25) Organização Mundial da Saúde. A importância da Farmacovigilância. Monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: OPAS/OMS. 2005; 48p.
- 26) Dias MF, Souza NR, Bittencourt MO, Nogueira MS. Vigilância sanitária e gerenciamento do risco em medicamento. *Fármacos & Medicamentos.* 2007;2(3):1-9.
- 27) Concil for Internation Organizations of Medical Sciences. Benetit-Risk Balance for Marketed Drug. Geneva: Report of CIOMS Working Group IV. 1998; 160p.
- 28) Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Glossário de Farmacovigilância. [acesso em 07 ago 2012]. Disponível em: http://portalanvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia?cat=Glossario&cat1=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Category%2FGlossario%2F16d8ba804061bf0bf38ffeaf8048f8%2FPUBLISHED=wps/wcm/connec/anvisa/Anvisa/Pos+Comercializacao+Pos+Uso+Farmacovigilancia.
- 29) Capucho HC. Farmacovigilância hospitalar: processos investigativos em farmacovigilância. *Pharmacia Brasileira*; 2008.
- 30) Oga S, Basile AC, Carvalho MF. Guia Zanini-Oga de interações medicamentosas. São Paulo: Atheneu; 2002.
- 31) Sucar DD. Fundamentos de interações medicamentosas. São Paulo: Lemos; 2003.
- 32) Conroy S. Unlicensed and off-label drug use: Issues and Recommendations. *Pediatr Drugs.* 2002; 4(6): 353-9.
- 33) Wilson JT. An Update on the therapeutic Orphan. *Pediatrics.* 1999; 104(3):585-90.
- 34) American Society of Healthy-System Pharmacists. Defining the problem and developing solutions. 6° National Coordinating Council for Medication Error reporting and Prevention. 2005; 40p.
- 35) Miyasaki MCOS, Amaral VLAR, Salomão JB. Asma na infância: dificuldades no manejo da doença e problemas comportamentais. In: Kerbauy RR. Comportamento e saúde: explorando alternativas. Santo André: ARBytes Editora; 1999. p.99-118.
- 36) Silva AEBC, Reis AMM, Miasso AI, Santos JO, Cassiani SHB. Eventos adversos a medicamentos em um hospital sentinela do estado de Goiás, Brasil. *Rev Latino-Am. Enfermagem.* [Periódico na internet]. 2011 Mar-Abr [acesso em 2012 Jan 20]; 19(2):[aproximadamente 9 p.]. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v19n2/pt_21.pdf.
- 37) Brasil. Ministério da Saúde/ Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informação Tóxico Farmacológicas. Tabela 7 Casos Registrados de Intoxicação Humana por Agente

- Tóxico e Faixa Etária. 2010 [acesso em 2013 mar 11]. Disponível em: http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/media/tab07_brasil_2009.pdf.
- 38) Brasil. Ministério da Saúde/ Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informação Tóxico Farmacológicas. Tabela 3 Casos, Óbitos e Letalidade de Intoxicação Humana por Agente e por Região. 2010 [acesso em 2013 mar 11]. Disponível em: http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/media/tab07_brasil_2009.pdf.
 - 39) Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients – a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1200-5.
 - 40) Leary PM. Adverse reactions in children. Special considerations in prevention and management. *Drug Saf*. 1991; 6: 171-82.
 - 41) Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy*. 2002; 22: 915-23.
 - 42) Artiles MG, Alvarez ES, Sánchez-Colomar MG. Reacciones adversas y problemas relacionados com medicamentos em um servicio de urgência. *Ver Esp Salud Pública*. 1999; 73: 511-8.
 - 43) Saha L, Pandhi P, Malhotra S, Sharma N. Adverse drug event (ADE) related medical emergency department visits and hospital admissions: a prospective study from a North Indian Referral Hospital. *JCDR*. 2008; 4: 600-4.
 - 44) Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/outpatient: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52: 77-83.
 - 45) Santos DB, Coelho HLL. Reações adversas a medicamento em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2004; 4: 342-9.
 - 46) Jonville-Béra AP, Giraudeau B, Blanc P, Beau-Salinas F, Autret-Leca E. Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 53: 207-10.
 - 47) Council on Patient Information and Education (NCPIE). Enhancing prescription medicine adherence: A national action plan. Bethesda: NCPIE; 2007. Disponível em: www.talkabouttrx.org/documents/enhancing_prescription_medicine_adherence.pdf. [acesso em 18/06/2013].
 - 48) Fuchs FD, Wannmacher I. Farmacologia Clínica. Fundamentos da Terapêutica Racional. In: Castro MS, Simoni CR. Adesão a medicamentos. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
 - 49) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) and National Collaborating Centre for Primary Care. Clinical guidelines and evidence review for medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. London: National Collaborating Centre Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2009. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG76FullGuideline.pdf>. [acesso em 15/06/2013].
 - 50) SABATÉ E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO, 2003.
 - 51) Organização Mundial da Saúde. Adherence to long Term therapies-evidences for action. Geneva: 2003.
 - 52) Frohlich SE, Vigo A, Mengue SS. Association between the Morisky medication adherence scale and medication complexity and patient prescription knowledge in primary health care. *Lat Am J Pharm*. 2011; 30(7):1348-54.
 - 53) Organização Mundial da Saúde. Chronic diseases. 2010 [acesso em 2013 mar 15]. Disponível em: http://www.OMS.int/topics/chronic_diseases/en/.
 - 54) Margalho R, et al. Métodos de avaliação e observação clínica de adesão à TARv. 2009 [acesso em 2013 mai 30]. Disponível em: <http://www.psicologia.com.pt/artigos/textos/A0466.pdf>>

- 55) Gabarró MB. El cumplimiento terapéutico. *Pharm Care Esp*. 1999; 1: 97-106.
- 56) Oliveira TRP, Pedrosa LAK, Gonçalves RMDA. Estudo da hipertensão arterial sistêmica: repercussões quanto a adesão ao tratamento. *Rev Triangulo*. 2009; 1(1):97-110.
- 57) Bender B, Wamboldt F, O'Connor SL, Rand C, Szeffler S, Milgrom H et al. Measurement of children's asthma medication adherence by self report, mother report, canister weight and Doser CT. *Ann of Allergy, Asthma & Immunology*. 2000; 85(5):416-21.
- 58) Borus JS, Laffel L. Adherence challenges in the management of type 1 diabetes in adolescents: prevention and intervention. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22(4):405-11.
- 59) Fiterman J, Mattos W, Cukier A, Pizzichinni M, Silva RF, Kahan F, et al. Acceptability, preference, tolerance and clinical efficacy of dipropionate beclomethasone delivered by two inhalation devices in chronic asthma patients: Clenil pulvinal® versus Miflasona Aerolizer®. *J Bras Pneumol*. 2004;30(5):413-8.
- 60) Santos PM, D'Oliveira A, Noblat LACB, Machado AS, Noblat ACB, Cruz AA. Preditores da adesão ao tratamento em pacientes com asma grave atendidos em um centro de referência na Bahia. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(12):995-1002.
- 61) Morisky DE, Levine M, Green LW, Smith CR. Health education program effects on the management of hypertension in the elderly. *Arch Intern Med*. 1982;142:1835-8.
- 62) Winnick S, Lucas DO, Hartman AL, Toll D. How do you improve compliance? *Pediatrics*. 2005;115:718-24.
- 63) Morris LA, Halperin JA. Effects of written drug information on patient knowledge and compliance: a literature review. *AJPH*. 1979; 69(1):47-52.
- 64) Loveel BL, Lee RT, Brotheridge CM. Interpersonal factors affecting communication in clinical consultations: Canadian physicians' perspectives. *Int J Health Care Qual Assur*. 2012;25(6):467-82.
- 65) Hack S, Chow B. Pediatric psychotropic medication compliance: a literature review and research-based suggestions for improving treatment compliance. *J of Child and Adolescent Psychopharmacol*. 2011; 11(1):59-67.
- 66) Aizenstein ML. Fundamentos para o uso racional de medicamentos. 1º ed. São Paulo: Artes Médicas; 2010.
- 67) Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human: building a safer health system. Washington (DC): National Academy Press; 2000. 536p.
- 68) Peterlini MA, Chaud MN, Pedreira ML. Órfãos da terapia medicamentosa: a administração de medicamentos por via intravenosa em crianças hospitalizadas. *Rev Latinoam Enferm*. 2003; 11(1): 88-95.
- 69) Rosa MB, Perini E. Erros de medicação: quem foi? *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(3):335-41.
- 70) Santos DB, Batista LAA, Lima LDA, Coelho HLL. Revisão sistemática de estudos descritivos sobre o uso de medicamentos em crianças hospitalizadas. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde de São Paulo*. 2011;2(1):26-30.
- 71) Gilman JT, Gal P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates. A quiet frontier. *Clin Pharmacokinet*. 1992; 23(1):1-9.
- 72) Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinicians guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*. 2004;140(10):795-801.
- 73) Miller MR, Robinson KA, Lubomski LH, Rinke ML, Pronovost PJ. Medication errors in paediatric care: a systematic review of epidemiology and an evaluation of evidence supporting reduction strategy recommendations. *Qual Saf Health Care*. 2007;16(2):116-26.
- 74) Feinstein AR, Horwitz RI. Choosing cases and control: The clinical epidemiology of clinical investigation. *J Clin Invest* 1988;81:1-5.

- 75) Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(3):533-43.
- 76) National Patient Safety Agency. Review of patient safety for children and Young people. [Internet]. London: National Patient Safety Agency; 2009 [acesso em 2013 jan 13]. Disponível em: <http://www.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/GatewayLink.aspx/allid=45187>
- 77) Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*. 18° ed. Hudson-Ohio:Lexi-Comp; 2011/2012.
- 78) Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Bulário eletrônico*. São Paulo, 2008. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico>
- 79) Barros E, Barros HMT. *Medicamentos na prática clínica*. São Paulo: Artmed; 2010.
- 80) Common Terminology Criteria for Adverse Events. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health and National Cancer Institute; 2009.
- 81) Naranjo CA, Busto U. Reações adversas às drogas. In: Kalant H, Roschlau WHE. *Princípios de farmacologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p. 537-42.
- 82) Marinker M, Shaw J. Not to be taken as directed: putting concordance for taking medicines into practice. *BMJ*. 2003; 326:348-9.
- 83) Naranjo CA, Busto U, Seliers, EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol & Therapeutics*. 1981; 30(2):239-45.
- 84) Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67-74.
- 85) Zambom MP, Riccetto AGL, Fraga AMA, Belluomini MB, Reis MC, Queiroz RA, et al. Observação pediátrica em unidade de emergência de um hospital universitário. *Rev Ciên Med*, 2007; 16(2):79-85.
- 86) Simposium.PT [homepage na Internet]. *Anatomical Therapeutic Chemical*. Lisboa: UBM Medica Portugal. [acesso em 2013 jun 18]. Disponível em: <http://www.simposium.pt/medicamentos-farmacologia#h>.
- 87) Beckhauser GC, Souza JM, Valgas C, Piovezan AP, Galato D. Utilização de medicamentos na Pediatria: a prática de automedicação em crianças por seus responsáveis. *Revista Paulista de Pediatria*. 2010; 28(3):262-8.
- 88) Benjamin DM. Reducing medication errors and increasing patient safety: case studies in clinical pharmacology. *J of Clin Pharmacol*. 2003; 43(7):262-8.
- 89) Capucho HC, Carvalho FD, Cassiani SHB. *Farmacovigilância: Gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente. Erros de medicação: prescrição, dispensação e administração*. São Paulo: Yendis: p. 87-102.
- 90) Vreeman RC, Wiehe SE, Pearce EC, Nyandiko WM. A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low-and middle-income countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Aug; 27(8): 686-91.
- 91) Pontieri FM, Bachion MM. Crenças de pacientes diabéticos acerca da terapia nutricional e sua influência na adesão ao tratamento. *Ciênc. saúde coletiva* 2010; 15(1):151-60.
- 92) Silva MM. *Consulta Pediátrica: Efeito de procedimentos instrucionais sobre os temas tratados*. Brasília; 2010.
- 93) McCabe MA. Involving children and adolescents in medical decision making:developmental and clinical considerations. *Journal of Pediatric Psychology*. 1996; 21(4):505-16.
- 94) Lewin AB, Heidgerken AD, Gekken GR, Williams LB, Storch EA, Gelfand KM, Silverstein JH. The relation between family factors and metabolic control: the role of diabetes adherence. *Journal of Pediatric Psychology*. 2006; 31(2):174-83.

95) Manual Merck de informação médica. Saúde para a família. Adesão ao tratamento medicamentoso. Roca; 2010 [acesso em 2012 out 28]. Disponível em:
http://mmspf.msdonline.com.br/pacientes/manual_merck/secao_02/cap_011.html.

8. ANEXOS

Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética, protocolo número 918/2011 (SISNEP: 0805.0.146.000-11)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

CEP, 05/12/11
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 918/2011 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0805.0.146.000-11

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "INCIDÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS AO MEDICAMENTO (EAM) NA UNIDADE DE EMERGÊNCIA REFERENCIADA (UER) PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Indira Valade Carvalho

INSTITUIÇÃO: Hospital de Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 09/09/2011

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 05/12/12 (O formulário encontra-se no site acima).

II – OBJETIVOS.

Determinar, na Unidade de Emergência Referenciada Pediátrica do HC da Unicamp, a incidência de crianças que procuram o serviço por ocasião de eventos adversos ao medicamento.

III – SUMÁRIO.

Trata-se de um projeto de Mestrado. O estudo será realizado na Unidade de Emergência Referenciada Pediátrica da Unicamp, onde serão incluídas crianças de até 15 anos, de ambos os sexos, com suspeita de Evento Adverso Medicamentoso (EAM). Serão entrevistados os acompanhantes (pais ou responsáveis) a fim de obter informações sobre o uso do medicamento que foi utilizado e que levou a criança a UER.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES.

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES.

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

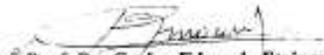
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO.

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 27 de setembro de 2011.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

9. APÊNDICE 1

Modelo da ficha de atendimento inicial utilizada nas entrevistas.

Boletim de Atendimento de Urgência

Data: ___/___/___ **Período:** () manhã () tarde

Paciente(nome completo): _____

Matrícula: _____ **Sexo:** M F **Cor:** _____

Peso: _____

Data de Nascimento: ___/___/___ (___anos/meses/dias)

Nome da mãe: _____ **Contato:** _____

Ligar para responsável após a consulta? () Sim () Não

1) Queixa principal:

2) Descrição sumária do atendimento:

3) Hipótese Diagnóstica:

4) Conduta durante o período em que permaneceu na UER:

a) Medicamento/Procedimento: _____

Dose: _____ Posologia: _____ Forma Farmacêutica: _____

b) Medicamento/Procedimento: _____

Dose: _____ Posologia: _____ Forma Farmacêutica: _____

c) Medicamento/Procedimento: _____

Dose: _____ Posologia: _____ Forma Farmacêutica: _____

5) Medicamentos prescritos após alta na UER:

a) Medicamento/Procedimento: _____

Dose: _____ Posologia: _____ Forma Farmacêutica: _____

b) Medicamento/Procedimento: _____

Dose: _____ Posologia: _____ Forma Farmacêutica: _____

c) Medicamento/Procedimento: _____

Dose: _____ Posologia: _____ Forma Farmacêutica: _____

6) **Nome do médico: Dr(a)** _____ **Discutido com: Dr(a)** _____

7) **Descrição de dados adicionais pela Farmácia Clínica:**

8) **A admissão foi decorrente de algum evento adverso?** **Sim** **Não**

a. **Suspeita do Tipo:** RAM Não Adesão Ineficácia Terapêutica Uso inadequado de Medicamento Intoxicação Interação Medicamentosa Relacionado a Queixa Técnica.

Preencher Anexo desta ficha, para identificar a suspeita de EAM.

b. **Medicamento:** _____ (DCB)

Dose: _____ Posologia: _____ Forma farmacêutica: _____

Medicamento: _____ (DCB)

Dose: _____ Posologia: _____ Forma farmacêutica: _____

Medicamento: _____ (DCB)

Dose: _____ Posologia: _____ Forma farmacêutica: _____

Alergias:

Tempo de internação:

() menos de 24h

() pelo menos 24h

() encaminhada para
outro ambulatório

Qual ambulatório:

Procedência: () Campinas () Outro

Procura: () espontânea () Unidade de resgate

Na evolução: () recebeu alta após () internado em enfermaria () necessidade
período de observação de UTI

Medicamentos em uso:

a) **Medicamento:** _____ () Referência () Genérico () Manipulado

Dose: _____ Posologia: _____ Forma farmacêutica: _____

Como administra: () em jejum () com alimento () com água () com leite () outro

Eficaz? () Sim () Não; () Automedicação () Prescrito; Efeito colateral: _____

() Uso contínuo () Uso esporádico

- b) **Medicamento** _____ ()Referência ()Genérico ()Manipulado
Dose: _____ Posologia: _____ Forma farmacêutica: _____
Como administra: () em jejum () com alimento()com água () com leite()outro__
Eficaz? ()Sim ()Não; ()Automedicação () Prescrito; Efeito colateral: _____
()Uso contínuo ()Uso esporádico
- c) **Medicamento:** _____ ()Referência ()Genérico ()Manipulado
Dose: _____ Posologia: _____ Forma farmacêutica: _____
Como administra: () em jejum () com alimento()com água () com leite()outro__
Eficaz? ()Sim ()Não; ()Automedicação () Prescrito; Efeito colateral _____
()Uso contínuo ()Uso esporádico
- d) **Medicamento:** _____ ()Referência ()Genérico ()Manipulado
Dose: _____ Posologia: _____ Forma farmacêutica: _____
Como administra: () em jejum () com alimento()com água () com leite()outro__
Eficaz? ()Sim ()Não; ()Automedicação () Prescrito; Efeito colateral: _____
()Uso contínuo ()Uso esporádico

Responsáveis (Farmácia Clínica):

APÊNDICE 2

Ficha de estudo de casos suspeitos de EAM.

Anexo – Classificação de EAM

Paciente:

Data de atendimento:

Reação adversa ao medicamento:

() Efeito adverso

Não adesão:

() Dificuldade de conseguir o medicamento

() Não lembra de administrar o medicamento

() Acha que já se curou

() Deixa de administrar devido a efeitos adversos

Ineficácia terapêutica:

() Fatores exógenos/ambientais – diminuição da umidade relativa, aumento da temperatura, outros

() Condição refratária ao medicamento

Uso inadequado do medicamento:

() Automedicação

() Erros de prescrição (sobre dose)

() Erros de prescrição (sub-dose)

() Medicamento prescrito não é indicado para aquela condição

() Paciente não necessita do medicamento

() Administração de posologia inadequada

() Falhas na administração

Intoxicação:

() Queixa técnica – forma farmacêutica contendo maior quantidade de princípio ativo do que o prescrito/descrito; excipiente inadequado, outros

() Interação medicamentosa – alteração da farmacocinética resultando em aumento da concentração plasmática de um fármaco

10. ADENDO: ATIVIDADES REFERENTES AO PROJETO DE PESQUISA

Prêmios recebidos

- **Menção Honrosa na 3ª Edição do Prêmio Bayer Jovem Farmacêutico categoria profissional.** Carvalho IV, Santi D, Visacri MB, Ambrósio RL, Reis MC, Queiroz RA, Moriel P. “*Adverse drugs events in pediatric emergency*”.
- **2º colocado na categoria Trabalhos Acadêmicos – Pós-graduação no 2º Congresso Brasileiro de Farmacêuticos Clínicos (julho/2012).** Carvalho IV, Sousa VM, Ambrósio RL, Reis MC, Queiroz RA, Moriel P. “Farmacoterapia de uso contínuo: avaliação do grau de adesão em pacientes pediátricos”.

Apresentação de pôsteres em eventos

- Pôster intitulado “*Drug related problems causing high incidence of admissions in a brazilian hospital pediatric emergency unit: a prospective and observational study*” foi apresentado na 6ª Semana de Pesquisa da FCM-UNICAMP.
- Pôster intitulado “Automedicação em pediatria: estudo prospectivo em unidade de emergência” foi apresentado no 2º Congresso Brasileiro de Farmacêuticos Clínicos (2012).
- Pôster intitulado “Farmacoterapia de uso contínuo: avaliação do grau de adesão em paciente pediátricos” foi apresentado no 2º Congresso Brasileiro de Farmacêuticos Clínicos (2012).
- Pôster intitulado “*Drug related problems: a prospective and observational study in a pediatric emergency unit*” foi apresentado no 2º Congresso Brasileiro de Farmacêuticos Clínicos (2012).
- Pôster intitulado “*Drug related problems causing high incidence of admissions in a Brazilian hospital pediatric emergency unit: a prospective and observational study*” foi apresentado no 17th European Association of Hospital Pharmacists.
- Pôster intitulado “*Drug related problems: a prospective and observational study in a pediatric emergency unit*” foi apresentado no IV Congresso Brasileiro Sobre o Uso Racional de Medicamentos realizado no Centro de Convenções da Bahia – Salvador, no período de 12 a 15 de agosto de 2012.

Apresentação oral de trabalhos

- Apresentação oral do trabalho intitulado “Farmacoterapia de uso contínuo: avaliação do grau de adesão em pacientes pediátricos” no 2º Congresso Brasileiro de Farmacêuticos Clínicos, realizado no Expo Center Norte – São Paulo, no período de 5 a 7 de julho de 2012.
- Apresentação oral do trabalho intitulado “*Drug related problems: a prospective and observational study in a pediatric emergency unit*” no IV Congresso Brasileiro Sobre o Uso Racional de Medicamentos, realizado no Centro de Convenções da Bahia – Salvador, no período de 12 a 15 de agosto de 2012.

Outras atividades

- Pôster intitulado “Perfil de interações medicamentosas potenciais teóricas (IMPTS) em prescrições de pacientes com neoplasias sanguíneas” foi apresentado no XVII Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica.
- Pôster intitulado “Problemas farmacoterapêuticos e intervenções farmacêuticas: a importância da atenção farmacêutica no câncer de cabeça e pescoço” foi apresentado no XVII Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica
- Pôster intitulado “*Pharmaceutical care in head and neck cancer: identification of drug related problems and pharmaceutical interventions*” foi apresentado no II Simpósio Internacional de Atenção Farmacêutica da UNIFAL-MG.

Programas de Estágio de Docente (PED) B – UNICAMP

- Disciplina de Farmacotécnica Industrial e Cosmetologia – Curso de Farmácia da UNICAMP