

Trigger Tool na busca ativa de reações adversas a medicamentos em um hospital universitário

Trigger Tool in the active search for adverse drug reactions in a university

Trigger Tool en la búsqueda activa de reacciones adversas a medicamentos en un hospital universitario

Recebido: 21/10/2023 | Revisado: 28/10/2023 | Aceitado: 29/10/2023 | Publicado: 31/10/2023

Sandra Grzygorczyk

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5757-0560>
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: sandra.grzygorczyk@uepg.br

Ana Paula Veber

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7583-9391>
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: veberana@hotmail.com

Edher Lucas Antunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0024-1563>
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: antunes.edher@gmail.com

Jennifer Lorena Valentim Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5025-3866>
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: jennifer.ferreira@uepg.br

Resumo

Medicamentos são a ferramenta terapêutica mais utilizada nos serviços de assistência à saúde; entretanto, a farmacoterapia pode apresentar riscos e comprometer a saúde e segurança do paciente. A farmacovigilância é o instrumento encarregado de monitorar o uso, eficácia e segurança de medicamentos, além de identificar reações adversas a medicamentos (RAM) e atuar na tentativa de prevenir o acontecimento de tais eventos. A metodologia Trigger Tool compreende a busca ativa de eventos adversos utilizando de medicamentos gatilho que evidenciam a possível ocorrência de RAM. A relação de rastreadores desenvolvida pelo Institute of Healthcare Improvement (IHI) foi adaptada para uso na instituição. O processo de busca foi realizado de forma retrospectiva em prontuários e visou complementar a ferramenta de notificação espontânea. Este estudo objetivou realizar o levantamento e revisão dos dados da busca ativa de RAM utilizando da metodologia Trigger Tool em um hospital público universitário, situado no município de Ponta Grossa - PR. Este é um estudo observacional e retrospectivo, realizado por um período de oito meses. Foram rastreadas 56 possíveis RAM, sendo maioritariamente em pacientes idosos do sexo masculino. Reações de hipersensibilidade com manifestações cutâneas e reações com sangramento apresentaram predominância. Os medicamentos gatilho tiveram seu rendimento relativo calculado e os gatilhos Naloxona, Flumazenil e Protamina apresentaram melhor desempenho. O rastreamento fundamentado na metodologia Trigger Tool se mostrou válido na constatação de RAM, principalmente com a aplicação de rastreadores que apresentem bom desempenho.

Palavras-chave: Farmacovigilância; Notificação; Segurança do paciente.

Abstract

Medications are the most commonly used therapeutic tool in healthcare services; however, pharmacotherapy can present risks and potentially compromise the health and safety of patients. Pharmacovigilance is the instrument responsible for monitoring the use, effectiveness, and safety of medicines, as well as identifying adverse drug reactions (ADR) and working to prevent the occurrence of such events. The Trigger Tool methodology involves actively searching for adverse events using trigger drugs that indicate the possible occurrence of ADRs. The list of triggers developed by the Institute of Healthcare Improvement (IHI) was adapted for use in the institution. The search process was conducted retrospectively in medical records and aimed to complement the spontaneous reporting tool. This study aimed to conduct a survey and review of data from the active search for ADRs using the Trigger Tool methodology in a public university hospital located in the city of Ponta Grossa, PR. This is an observational and retrospective study, conducted over a period of eight months. A total of 56 possible ADRs were tracked, predominantly in elderly male patients. Hypersensitivity reactions with cutaneous manifestations and bleeding reactions were the most prevalent. The relative yield of the trigger drugs was calculated, and Naloxone, Flumazenil,

and Protamine trackers showed better performance. The screening based on the Trigger Tool methodology proved valid in detecting ADRs, especially when using triggers that demonstrate good performance.

Keywords: Pharmacovigilance; Notification; Patient safety.

Resumen

Los medicamentos son la herramienta terapéutica más utilizada en los servicios de atención médica; sin embargo, la farmacoterapia puede presentar riesgos y comprometer la salud y seguridad del paciente. La farmacovigilancia es el instrumento encargado de monitorear el uso, la efectividad y la seguridad de los medicamentos, así como de identificar reacciones adversas a medicamentos (RAM) y trabajar en la prevención de la ocurrencia de tales eventos. La metodología Trigger Tool comprende en la búsqueda activa de eventos adversos utilizando desencadenantes que evidencian la posible ocurrencia de RAM. La lista de desencadenantes desarrollada por el Institute of Healthcare Improvement (IHI) fue adaptada para su uso en la institución. El proceso de búsqueda se realizó retrospectivamente en expedientes médicos y tuvo como objetivo complementar la metodología de notificación espontánea. Este estudio tuvo como objetivo realizar un levantamiento y revisión de datos de la búsqueda activa de RAM utilizando la metodología Trigger Tool en un hospital universitario público ubicado en la ciudad de Ponta Grossa, PR. Este es un estudio observacional y retrospectivo, llevado a cabo durante un período de ocho meses. Se rastrearon 56 posibles RAM, siendo mayoritariamente en pacientes hombres de edad avanzada. Las reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones cutáneas y las reacciones con sangrado fueron predominantes. Se calculó el rendimiento relativo de los medicamentos desencadenantes y los desencadenantes Naloxona, Flumazenil y Protamina mostraron un mejor rendimiento. El rastreo basado en la metodología Trigger Tool demostró ser válido en la detección de RAM, especialmente cuando se utilizan desencadenantes que muestran un buen rendimiento.

Palabras clave: Farmacovigilancia; Notificación; Seguridad del paciente.

1. Introdução

Na assistência à saúde, os medicamentos são considerados ferramenta fundamental e o meio terapêutico mais usado para o restabelecimento das condições de saúde da população (Santana et al., 2018), empregados na prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças. Entretanto, a farmacoterapia comumente apresenta riscos e pode levar a eventos adversos aos medicamentos (EAM). Estes ocorrem com frequência e estão diretamente ligados à segurança do paciente, resultando em prejuízos para a saúde do mesmo, sendo um importante problema de saúde pública. Os EAM abrangem reações adversas a medicamentos (RAM) e eventos causados por erros de medicação (Ferreira, 2021).

Segundo Silva et al. (2022), a Organização Mundial da Saúde (OMS) traz a definição de RAM “como qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em dose usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença, ou para modificação de funções fisiológicas (OMS, 2005)”. A ocorrência dessas reações reflete na segurança dos pacientes, além de gerar custos financeiros adicionais para as instituições e para o sistema público de saúde, visto que podem levar à hospitalização, ou ainda aumentar o tempo de internação e das demandas hospitalares para os pacientes envolvidos (Moreira, 2021).

A farmacovigilância é parte essencial nas políticas de regulamentação de medicamentos e objetiva promover a avaliação da segurança e da efetividade dos medicamentos, assim como monitorar sua relação risco/benefício, permitindo a constatação de eventos adversos que não foram observados nos estudos clínicos, dado que com a ampliação do uso, pode-se manifestar reações adversas raras ou tardias (Mota et al., 2019). Além de identificar os EAM, o serviço de farmacovigilância trabalha com foco em prevenir eventos adversos, na premissa de que os benefícios relacionados ao uso de medicamentos sejam superiores aos potenciais danos por eles causados (OMS, 2005).

O registro dos EAM é fundamental para a segurança do paciente, para a prevenção de intercorrências envolvendo o uso de medicamentos e implementação de medidas de melhoria nas instituições de saúde. A identificação dos eventos adversos é normalmente comunicada pela notificação voluntária, que é realizada de forma espontânea pela equipe de saúde após identificar a suspeita de um evento adverso. A notificação voluntária é um método simples e que apresenta custo reduzido, porém, apresenta como limitação importante a subnotificação de casos, visto que é dependente de uma cultura de segurança forte e da disposição dos profissionais em registrar os eventos. Entende-se que essa metodologia subestima a real taxa de

eventos (Moreira, 2021), principalmente quando está relacionado com uma RAM, visto que costumam ser confundidas com outras enfermidades, o que dificulta sua identificação (Magalhães et al., 2017).

Visando melhorar o serviço de farmacovigilância, vem se ampliando o uso da combinação de técnicas entre vigilância passiva, como a notificação espontânea, e vigilância ativa para prevenção e identificação de RAM. Entre as ferramentas empregadas na busca ativa está a metodologia Trigger Tool, que compreende a busca retrospectiva em prontuários, usando de aspectos apontados como “gatilhos” para reações adversas. Os gatilhos, também chamados de rastreadores (do inglês, Trigger Tool), vão determinar quais prontuários serão revisados em busca de possíveis RAM (Araújo et al., 2018).

A inserção de rastreadores na prescrição é uma evidência com registro em prontuário que sinaliza a chance de que possa ter ocorrido um evento adverso durante o tratamento medicamentoso do paciente. Os gatilhos são medicamentos prescritos como antídoto ou agente reversor de medicamentos, exames laboratoriais com valores incomuns aos valores de referência habitualmente utilizados, procedimentos, intervenções, sinais e sintomas que impactam negativamente o estado de saúde do indivíduo, ou ainda, a retirada brusca e repentina de algum medicamento (Jovito et al. 2021; Nagai et al. 2018). Estes desencadeadores de EAM foram definidos por pesquisadores do Institute of Healthcare Improvement (IHI), os quais desenvolveram a metodologia Global Trigger Tool, no início dos anos 2000 (Griffin & Resar, 2009). A metodologia tem sido adaptada e é amplamente utilizada para identificação e monitoramento de eventos adversos nas instituições de saúde.

O uso de rastreadores Trigger Tool tem demonstrado ser um método simples, flexível e com maior sensibilidade e especificidade quando comparado a outras metodologias; além disso, permite estimar taxas de incidência de eventos adversos (Hibbert et al. 2016; Jovito et al., 2021). Entretanto, a aplicação desta metodologia exige tempo, recursos financeiros e recursos humanos suficientes para que seja bem empregada (Francisconi et al., 2021). Além de que, como refere-se a buscas retrospectivas, quando realizada de forma retroativa, é altamente dependente dos registros em prontuário e da qualidade dos mesmos, podendo ser uma causa limitante para a aplicabilidade da ferramenta.

Em hospitais, o acontecimento de RAM pode ser uma situação recorrente devido à exposição dos indivíduos internados a extensa farmacoterapia, sendo que, nesse contexto, as atribuições do serviço de farmacovigilância são fundamentais em tal ambiente. Considerando isso, este estudo apresenta como objetivo principal o levantamento e revisão dos dados da busca ativa de RAM utilizando da metodologia Trigger Tool em um hospital universitário.

2. Metodologia

Este é um estudo observacional e retrospectivo (Pereira et al., 2018), realizado em hospital público universitário, situado no município de Ponta Grossa – PR. Para isso, foram analisados dados registrados em planilha do serviço de farmacovigilância hospitalar, no intervalo de setembro de 2022 a abril de 2023. Foram incluídos dados de pacientes maiores de 18 anos internados na instituição durante o desenvolvimento do estudo, aos quais foram prescritos medicamentos rastreadores listados na metodologia Trigger Tool aplicada na instituição. As ferramentas de gatilho foram selecionadas baseadas no estudo do Institute of Healthcare Improvement (IHI, 2009) e adaptadas conforme a realidade da instituição. Apenas medicamentos foram tidos como gatilhos no uso da metodologia, resultando em sete rastreadores.

Os medicamentos gatilho utilizados estão descritos na Tabela 1 e incluem: anti-histamínicos como dexclorfeniramina e prometazina, que são possíveis indicadores de processo alérgico por medicamentos; fitomenadiona, quando usada como antídoto de anticoagulantes cumarínicos em situações de acidentes cumarínicos hemorrágicos; flumazenil quando utilizado como antídoto de benzodiazepínicos para reversão de sedação acentuada e prolongada ou hipotensão; loperamida em casos de diarreia provocada por medicamentos; naloxona quando usada para reverter a toxicidade de opioides, como sobredose, depressão respiratória, hipersedação ou rigidez torácica; e protamina usada como anti-hemorrágico quando presente sangramento por uso de anticoagulantes como heparina (Agrizzi et al., Nagai et al., & Costa et al., 2013, 2018, 2022).

Tabela 1 - Relação de medicamentos gatilho e possíveis RAM relacionadas.

Medicamento	Suspeita de RAM
Dexclorfeniramina	Hipersensibilidade medicamentosa
Fitomenadiona	Sangramento por varfarina
Flumazenil	Reações indesejáveis aos benzodiazepínicos
Loperamida	Diarreia associada ao uso de medicamentos
Naloxona	Reações indesejáveis aos opioides
Prometazina	Hipersensibilidade medicamentosa
Protamina	Sangramento por heparina

Fonte: Adaptado de “Medication Module Trigger” do IHI (Griffin & Resar, 2009).

O serviço de Farmacovigilância realizou a busca ativa por meio da prescrição de rastreadores utilizando o sistema informatizado de gestão hospitalar Tasy®. Foram emitidos relatórios de prescrição de gatilhos e cada episódio foi analisado a partir do prontuário eletrônico, com o intuito de averiguar sinais e sintomas, descritos nos registros dos profissionais da equipe de saúde, que pudessem sugerir uma possível RAM ou a justificativa clínica para a prescrição dos medicamentos gatilho. Foram coletados dados como sexo, idade, clínica de internação, medicamento rastreador prescrito, indicação de uso, características da reação apresentada e possível medicamento envolvido na reação adversa.

A notificação voluntária é registrada pelos profissionais através de outro sistema. É utilizado um sistema interno de notificações da instituição, no qual os profissionais preenchem um formulário descrevendo detalhadamente o evento adverso ocorrido. Os dados referentes às notificações voluntárias foram coletados a partir desse sistema e então comparados com os resultados alcançados pela metodologia Trigger Tool. Tal comparação permite verificar a periodicidade de uso do método de notificação espontânea pelos profissionais e identificar reações que foram encontradas em ambas as metodologias.

O desempenho dos gatilhos em detectar reações adversas foi calculado e analisado baseando-se em três parâmetros: (1) frequência do rastreador prescrito por 100 internações, dividindo-se o número de registros do medicamento rastreador pelo total de prontuários revisados, multiplicado por 100; (2) frequência de eventos identificados por 100 internações, dividindo-se o número de RAM rastreadas por cada medicamento gatilho pelo total de prontuários revisados, multiplicado por 100; (3) rendimento relativo percentual de todos rastreadores, dividindo-se (2) por (1), multiplicado por 100. Este último é uma proporção que aponta o rendimento dos gatilhos e o potencial de cada um deles para rastrear uma RAM. Essa metodologia foi descrita por Giordani et al. em estudo sobre a aplicabilidade e desempenho de rastreadores (Giordani et al., 2012) e utilizada por outros trabalhos em que foi determinado o desempenho dos medicamentos gatilho (Agrizzi et al., & Costa et al., 2013, 2022).

O estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa sob CAAE nº 66855822.9.0000.0105.

3. Resultados e Discussão

No período em que o estudo foi realizado, foram identificados 341 rastreadores num total de 292 prontuários. Os pacientes que receberam prescrição de algum gatilho descrito na Tabela 1, foi realizada a análise de seus respectivos prontuários com a finalidade de compreender a necessidade ou justificativa de sua inserção na prescrição. A metodologia Trigger Tool possibilitou identificar 56 reações adversas a medicamentos, envolvendo 53 pacientes, sendo que 3 deles apresentaram mais de uma RAM no intervalo do estudo.

A população do estudo foi caracterizada pelos fatores idade e pelo gênero (Tabela 2). Quanto à faixa etária da população incluída no estudo, a idade mínima foi de 18 anos e a idade máxima de 99 anos. Dentre os indivíduos que receberam prescrição de um medicamento rastreador, 49,3% deles eram idosos (>60 anos), enquanto que 50,7% apresentavam menos de 60 anos de idade. No entanto, quanto à ocorrência de uma possível RAM, pacientes idosos totalizaram 62,3% dos pacientes. No estudo realizado por Silva et al. (2022), também foi relatado mais ocorrências de reações adversas nos idosos, totalizando 57,65% dos eventos.

Tabela 2 - Perfil de pacientes que receberam prescrição de medicamento rastreador e de pacientes com registro em prontuário de possíveis Reações Adversas a Medicamentos.

Idade / Sexo	Todos os pacientes que receberam prescrição de uma ferramenta gatilho (n= 292)	Pacientes com registro em prontuário de possíveis RAM (n= 53)	Incidência para 100 prontuários
>60 anos	148 (50,7%)	33 (62,3%)	22,3
<60 anos	144 (49,3%)	20 (37,7%)	13,9
Feminino	106 (36,3%)	20 (38,46%)	18,9
Masculino	186 (63,7%)	33 (61,54%)	17,8

RAM: Reação adversa a medicamentos. Fonte: Autores (2023).

O predomínio de RAM em pacientes acima de 60 anos pode ser justificado devido ao fato de que idosos sofrem mudanças fisiológicas inerentes ao envelhecimento que influem na farmacocinética de terapias medicamentosas, provocando modificações na absorção, na distribuição, biotransformação e na excreção dos fármacos (Rocha et al., 2021). Mudanças farmacodinâmicas também são observadas em idosos, como alterações na afinidade entre fármaco-receptor, seja por modificações ou por diminuição da quantidade de receptores disponíveis (da Mata Silva et al., 2020). Dessa forma, as concentrações dos fármacos no organismo e no local de ação pode ser alterada, levando ao acontecimento de uma RAM.

Além das alterações fisiológicas, sabe-se que o envelhecimento associado às doenças crônicas corrobora para a polifarmácia, assim como para a inserção de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos na farmacoterapia, e conseqüentemente, ao aumento da casos de RAM nessa população. O impacto da senescência sobre a farmacologia do idoso é um fator importante quando se pensa na segurança do paciente associada ao uso de medicamentos, posto que reações adversas em idosos podem agravar quadros de delirium, incontinências, déficits cognitivos e funcionais, além de expor o idoso ao maior risco de quedas e hospitalizações por consequência das mesmas (da Gama Lobo, 2019). Outro fator que pode estar relacionado ao predomínio de RAM em idosos é o fato de que o grupo normalmente é excluído de ensaios clínicos realizados no desenvolvimento de novos medicamentos, podendo levar a respostas inesperadas com o seu uso (Silva et al., 2022).

No que diz respeito ao gênero, 63,7% dos pacientes que receberam a prescrição de um medicamento rastreador pertenciam ao sexo masculino, da mesma forma, o número de ocorrência de RAM também foi maior em homens, totalizando 61,54% de pacientes com registro em prontuário de sinais que indicam uma reação adversa. Porém, apesar da superioridade de ocorrências de RAM para o sexo masculino, não houve diferença representativa quando se observa a incidência de casos para 100 prontuários.

Estudos demonstram a prevalência do sexo feminino nos casos de RAM (Costa et al., 2022; Francisconi et al., 2021; Kauppila et al., 2021) justificada por diferenças fisiológicas e hormonais que podem interferir nos parâmetros de farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, pela composição corporal e maior teor de tecido adiposo e pelo consumo de

mais medicamentos e consequente polifarmácia (Nagai et al., 2018), considerando que mulheres tendem a buscar mais por serviços de saúde do que homens. Entretanto, a pesquisa de Varallo et al., apresentou maior ocorrência de RAM em homens, totalizando 55,9% de RAM em pacientes do sexo masculino (Varallo et al., 2017).

As reações identificadas foram classificadas conforme os sinais característicos que foram apresentados. A tabela 3 especifica os sinais relatados em prontuário das reações adversas rastreadas e os possíveis medicamentos compreendidos em tais reações. Foi observada a predominância de reações com acometimento da pele, evidenciadas pelos sinais de erupção cutânea, rash e prurido. Estes sinais podem ter sido mais relatados em prontuário devido a maior facilidade para identificá-los e associá-los com uma possível reação adversa. Além disso, reações de hipersensibilidade cutânea podem ser observadas em diversas classes farmacológicas, sendo reações mais frequentemente encontradas (Aun, 2018). No presente trabalho, os medicamentos relacionados com esse tipo de reação adversa foram Dipirona e Fenitoína, além de casos com evidência de rash cutâneo após administração dos antimicrobianos como Polimixina B, Meropenem e Ciprofloxacino.

Seguido das RAM com manifestações cutâneas, estão as reações de sangramento e intoxicação por medicamento cumarínico, sendo também observado o predomínio dos anticoagulantes como possíveis medicamentos causadores das reações rastreadas. Essa classe esteve envolvida em 18 das 56 reações identificadas e esteve associada à descrição de sinais como RNI prolongado, acompanhado de algum sangramento. Foram relatados em prontuário, principalmente, hemorragias digestivas, melena e hematúria.

Outros trabalhos encontrados na literatura trazem resultados semelhantes, com predominância de reações adversas de hemorragias e hipersensibilidade, incluindo nesta última, características como erupção cutânea e prurido (Silva et al. 2022; Costa et al., 2022). Em estudo realizado por Costa e Archondo (2022), reações com manifestações cutâneas totalizaram 37,4% dos casos, enquanto que reações adversas que provocaram qualquer sangramento corresponderam a 29,63% dos eventos identificados.

Tabela 3 - Características das RAM relatadas em prontuário e Relação de possíveis medicamentos causadores de RAM detectadas no período de setembro de 2022 a abril de 2023.

Características das Reações adversas a medicamentos	n=
Prurido/erupção cutânea/rash/farmacodermia/hipersensibilidade	20 (33,9%)
Sangramento/intoxicação por cumarínico	18 (30,5%)
Sonolência/sedação excessiva/alterações no nível de consciência/hipotensão	10 (16,9%)
Anafilaxia/dispneia/depressão respiratória	6 (10,2%)
Outros	5 (8,5%)
Possíveis medicamentos causadores de RAM	n=
Anticoagulantes	18 (34,0%)
Antimicrobianos	6 (11,3%)
Opioides	6 (11,3%)
Benzodiazepínicos	5 (9,4%)
Dipirona	5 (9,4%)
Fenitoína	3 (5,7%)
Contraste	2 (3,8%)
Outros	8 (15,1%)

Fonte: Autores (2023).

Dentre os anticoagulantes envolvidos em reações adversas nesse estudo, a varfarina foi o fármaco com maior predominância. Considerada um dos principais anticoagulantes orais, a varfarina está amplamente associada a reações adversas

a medicamentos e está entre os medicamentos potencialmente perigosos elencados pelo Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP, 2019). Mesmo com a disponibilidade de novos fármacos anticoagulantes, a varfarina é amplamente utilizada no Brasil, considerando a oferta da mesma no Sistema Único de Saúde (SUS) e o alto custo dos novos anticoagulantes orais (NOAC), sendo estes, fatores para melhor adesão ao tratamento medicamentoso com a varfarina (Lima et al., 2021).

Em estudo realizado por Souza et al. (2017), as ocorrências de reações adversas com uso de varfarina compuseram reações graves em mais de 50% dos pacientes incluídos na amostra e para 21,6% dos indivíduos que desenvolveram reação, a mesma foi responsável de forma direta ou indireta pela morte do paciente. Tais reações levaram a alta taxa de transfusões, ampliação do internamento e de medicamentos utilizados no mesmo e aumento na frequência de admissões no centro de terapia intensiva. Pacientes hospitalizados predominantemente são submetidos ao uso de terapias medicamentosas extensas, nesse contexto, a polifarmácia está diretamente relacionada às reações adversas causadas pela varfarina, considerando o número de interações medicamentosas que o fármaco está envolvido (Kleibert et al., 2020).

Reações que provocaram algum nível de depressão respiratória e até mesmo anafilaxia, além de reações que levaram à sedação excessiva e alteração do nível de consciência também foram registradas. Estas, estão relacionadas principalmente ao uso de opioides e benzodiazepínicos, fármacos frequentemente incluídos na prescrição hospitalar, principalmente para pacientes críticos, mas que podem trazer reações indesejáveis, impactando na segurança do paciente. Algumas reações apresentaram mais de uma característica clínica, estas foram contabilizadas quanto a cada um dos sinais relatados em prontuário, como no caso de medicamentos que provocaram depressão respiratória e consequente alteração no nível de consciência.

A unidade de internação que apresentou maiores evidências de reações adversas foi o Pronto Atendimento (28,6%), seguido das Unidades de Terapia Intensiva (26,8%) e Clínica Médica (16,1%) (Tabela 4). Esse dado pode estar relacionado à condição clínica do paciente, visto que pacientes internados no Pronto Atendimento apresentam grande instabilidade e desequilíbrios hemodinâmicos e pacientes em leitos de UTI podem apresentar a farmacoterapia mais extensa e/ou encontrar-se em situações clínicas críticas e de elevada complexidade, que ampliem o risco para ocorrência de uma RAM. Em estudo desenvolvido por Costa et al., foram rastreadas mais RAM na Clínica Médica, tal resultado foi justificado pelo autor relacionando o tempo de permanência nas enfermarias quando compara-se ao período de internação nas UTIs, como os pacientes permaneceram por mais tempo internados na clínica, o acontecimento de reações também foi maior (Costa & Archondo, 2022).

Tabela 4 - Número de ocorrência de possíveis RAM nas Unidades de internação no período de setembro de 2022 a abril de 2023.

Unidade de internação	n=
Pronto Atendimento	16 (28,6%)
UTI	15 (26,8%)
Clínica Médica	9 (16,1%)
Clínicas Cirúrgicas	8 (14,3%)
Clínica de Infectologia	3 (5,3%)
Clínica de Longa Permanência	3 (5,3%)
Clínica Neurológica	2 (3,6%)

UTI: Unidade de Terapia intensiva. Fonte: Autores (2023).

Dentre os medicamentos gatilho mais prescritos durante o estudo estão a Prometazina solução injetável, sendo prescrito 148 vezes no período, Fitomenadiona prescrito 70 vezes e Dexclorfeniramina 57 vezes, tal como descrito na Tabela 5. Os gatilhos menos prescritos foram Prometazina comprimido (30), Naloxona (13), Flumazenil (12) e Protamina (6). O rastreador Loperamida não foi prescrito nenhuma vez e essa ausência de prescrição do medicamento foi devido à sua indisponibilidade na instituição no período em que o estudo foi realizado.

A Tabela 5 expõe o rendimento relativo dos medicamentos gatilho elencados na Metodologia Trigger Tool que é aplicada na instituição. A análise do desempenho dos rastreadores é importante para determinar o nível de trabalho necessário no rastreio de RAM utilizando da metodologia de busca ativa utilizando rastreadores. A partir disso, é possível visualizar os rastreadores que mais contribuem para a metodologia e quais demandam de mais tempo para análise, por contarem com elevada quantidade de prescrições.

Tabela 5 - Rendimento relativo das ferramentas gatilho empregadas na metodologia Trigger Tool para detecção de Reações Adversas a Medicamentos.

Medicamento Rastreador	Prescrição	Prescrição/100 prontuários (1)	RAM	RAM/100 prontuários (2)	Rendimento Relativo
Naloxona	13	4,45	7	2,40	53,85%
Flumazenil	12	4,11	6	2,05	50,00%
Protamina	6	2,05	3	1,03	50,00%
Dexclorfeniramina	57	19,52	14	4,79	24,56%
Fitomenadiona	70	23,97	17	5,82	24,29%
Prometazina (Comprimido)	30	10,27	4	1,37	13,33%
Prometazina (Solução Injetável)	148	50,68	10	3,42	6,76%
Loperamida	0	0,00	0	0	0,00%

Fonte: Autores (2023).

Como pode-se observar, os melhores rendimentos foram obtidos para Naloxona (53,85%), sendo que das 13 vezes que foi prescrita, 7 delas foram para ocorrência de RAM. Seguidamente, os melhores rendimentos foram observados para a prescrição de Flumazenil e Protamina, ambos apresentando 50% de rendimento relativo. Em estudo de Costa e Archondo (2022), também foi observado bom desempenho para os rastreadores Naloxona, Flumazenil e Protamina, sendo obtido o rendimento de 62,5% para Naloxona e 100% para Flumazenil e Protamina. O alto rendimento para esses gatilhos pode estar associado ao uso dos mesmos como antídotos para outros medicamentos, sendo aplicados, portanto, para sintomas mais específicos.

Fitomenadiona e Dexclorfeniramina foram rastreadores prescritos em maior proporção no período, no entanto, apresentaram desempenho inferior, visto que são frequentemente empregados para outras situações clínicas que não uma reação adversa. Apesar disso, estes permitiram detectar mais reações adversas, relacionadas a sinais observados na pele (33,9%) e sinais de sangramento (30,5%). Os anti-histamínicos, entretanto, são muito prescritos para sintomas inespecíficos, que são comuns às diversas condições clínicas, diante disso, é evidente a dificuldade em determinar a relação entre seu uso e a indicação, contando apenas com informações disponíveis no prontuário no caso de estudos retrospectivos.

Dessa forma, em alguns casos, não foi possível determinar a justificativa ou indicação clínica para a prescrição de tais medicamentos, principalmente pela falta de registros e informações necessárias para avaliação nos prontuários. A carência de

informações nos prontuários é um fator que impacta negativamente o uso da metodologia Trigger Tool, visto que a inserção de medicamentos gatilho pode indicar um possível evento adverso, no entanto, não significa necessariamente o acontecimento de uma reação adversa a medicamento. Por esse motivo, os registros devem ser cuidadosamente revisados para que a análise quanto a ocorrência de uma RAM seja realizada (Costa & Archondo, 2022).

Quanto ao rastreador Prometazina, pode-se observar que a forma farmacêutica injetável apresentou desempenho muito inferior quando comparado aos demais medicamentos gatilho e quando comparado a forma farmacêutica de comprimido. Isso se deve ao fato de que a solução injetável desse fármaco é frequentemente prescrita para situações de agitação psicomotora. Sendo que das 148 prescrições, apenas 10 foram empregadas para casos de reações adversas. Ambas as formas farmacêuticas, injetáveis e comprimidos, compuseram o pior desempenho no rastreio de RAM entre os gatilhos empregados, com rendimento de 6,76% para forma injetável e 13,33% para comprimido. A prometazina também esteve entre os rastreadores com pior desempenho no trabalho desenvolvido por Costa e Archondo (2022), apresentando rendimento relativo de 7,5%.

Os gatilhos com rendimento relativo reduzido precisam ser analisados quanto à sua empregabilidade na metodologia. Se forem rastreadores que permitam rastrear reações adversas graves, deve-se considerar sua importância na busca ativa de RAM. Por outro lado, o emprego de rastreadores com elevada frequência de prescrição pode aumentar a demanda de trabalho. Se a prescrição de determinado rastreador for elevada, conseqüentemente a quantidade de prontuários que deverão ser analisados e revisados também será elevada, podendo resultar na inaplicabilidade dessa metodologia (Silva et al., 2022).

No decorrer do estudo foi registrada apenas uma notificação voluntária relacionada à RAM. Na descrição do evento ocorrido, foi relatado o desenvolvimento de reação alérgica pruriginosa em membros superiores e face, além de dor torácica após o início da infusão dos antimicrobianos Polimixina B e Ampicilina+Sulbactam. Essa reação foi também detectada pela metodologia Trigger Tool após a prescrição do rastreador Dexclorfeniramina, anti-histamínico que foi utilizado para manejo dos sintomas apresentados, e da revisão do prontuário do paciente envolvido.

Apesar de ser considerada uma ferramenta importante na segurança do paciente, a notificação de incidentes apresenta limitações que acarretam na subnotificação dos eventos adversos. A revisão escrita por Alves et al. (2019) mostra vários motivos pelos quais os profissionais não notificam incidentes. Dentre as causas apontadas, o medo ou receio de notificar foi relatado em cinco dos oito estudos incluídos na revisão, ficando claro que essa é uma barreira importante, gerada muitas vezes pela responsabilização profissional em uma cultura punitiva perante aos acontecimentos. Ademais, a sobrecarga de trabalho, esquecimento e falta de conhecimento sobre eventos adversos e sobre como notificar também foram citados como motivo para a não notificação.

Um estudo realizado por Siman et al. (2017) relata a necessidade de superar a realidade punitiva frente às notificações, assim como, manter as notificações em anonimato e inserir práticas educativas contínuas para os profissionais de saúde. A sensibilização dos profissionais frente à ocorrência de eventos adversos e a segurança do paciente, além da elaboração de um processo de notificação fácil e desburocratizado também são medidas necessárias para superar as barreiras que levam à subnotificação (Alves et al., 2019).

A principal limitação do estudo está relacionada com a coleta dos dados, que foi realizada de forma retrospectiva utilizando como ferramenta os prontuários eletrônicos. Tais dados são projetados para registro da evolução clínica do paciente e condutas realizadas, não sendo destinados especificamente para fins de pesquisa, podendo acarretar na falta de dados relevantes para o estudo. Por esse mesmo motivo, não foi possível aplicar o Algoritmo de Naranjo (Naranjo et al., 1981), para analisar a probabilidade das RAM rastreadas, ferramenta essa que é muito utilizada nos serviços de farmacovigilância. Ademais, a carência de informações em prontuário dificultou o processo de análise da relação causal quanto a prescrição de

medicamentos gatilho, sendo que em alguns casos não foi possível determinar a indicação ou justificativa para a inclusão do medicamento rastreador na prescrição do paciente.

4. Conclusão

A busca ativa de eventos adversos por meio da metodologia Trigger Tool permitiu identificar possíveis RAM em pacientes que estiveram internados no Hospital Universitário no decorrer do estudo. As reações detectadas foram observadas principalmente em pacientes idosos do sexo masculino. A metodologia se mostrou proveitosa no reconhecimento de reações adversas, demonstrando sua aplicabilidade especialmente empregando-se rastreadores que apresentem bom rendimento. Naloxona, Flumazenil e Protamina foram os gatilhos com melhor desempenho, sendo rastreadores indispensáveis para essa metodologia de rastreio. Os rastreadores Fitomenadiona e Dexclorfeniramina, quando comparados aos demais, permitiram rastrear maior ocorrência de RAM, mesmo apresentando menor desempenho. As reações com características de sangramento e acometimento da pele foram as mais identificadas no estudo.

O estudo foi realizado de forma retrospectiva, sendo após o acontecimento dos eventos detectados a partir da metodologia Trigger Tool; entretanto, a identificação das RAM, ainda que de forma retroativa, pode contribuir para segurança do paciente, considerando que essa informação pode ser anexada no prontuário dos pacientes como alerta para que tais medicamentos não sejam prescritos ou tenham seu uso estritamente monitorado na possibilidade de novos internamentos na instituição. Além disso, com a introdução da metodologia no dia a dia, pode ser realizado o monitoramento dos eventos adversos, visando contribuir para o melhor desfecho clínico e a segurança do paciente.

Apesar da metodologia Trigger Tool apresentar bons resultados, limitações como a insuficiência de informações registradas pelos profissionais em prontuário comprometem o desempenho e a aplicabilidade da mesma. Assim, é imprescindível que as ferramentas de notificação voluntária e de busca ativa sejam empregadas de forma complementar, reforçando a importância da identificação de tais eventos para condutas clínicas assertivas, que contribuam para a segurança do paciente relacionada a utilização de medicamentos.

Estudos futuros poderiam analisar o uso da metodologia de busca ativa utilizando medicamentos rastreadores de forma prospectiva, visando verificar o impacto de tal ferramenta no monitoramento de eventos adversos. Ademais, estudos posteriores podem ser realizados com o intuito de verificar as dificuldades encontradas pelos profissionais em notificar eventos adversos, visando detectar as principais causas de subnotificação, visto que muitas vezes é realizado o registro da RAM em prontuário, porém as ocorrências não são notificadas para instituição.

Referências

- Agrizzi, A. L., Pereira, L. C., & Figueira, P. H. M. (2013). Metodologia de busca ativa para detecção de reações adversas a medicamentos em pacientes oncológicos. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 4(1), 6-11.
- Alves, M. D. F. T., Carvalho, D. S. D., & Albuquerque, G. S. C. D. (2019). Motivos para a não notificação de incidentes de segurança do paciente por profissionais de saúde: revisão integrativa. *Ciência & Saúde Coletiva*, 24, 2895-2908.
- Araújo, P. M., Braúna, C. C., Santos, V. R., Santana, L. C. L. R., Amorim, M. S. R., & Coêlho, M. L. (2018). Avaliação dos resultados da metodologia de medicamentos gatilho para busca de reações adversas. *Jornal de Ciências da Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí*, 1(3), 29-37.
- Aun, M. V., Malaman, M. F., Felix, M. M., R., Menezes, U. P., Reis, G., de Queiroz, S., & Norma de Paula, M. R. (2018). Testes in vivo nas reações de hipersensibilidade a medicamentos-Parte I: testes cutâneos. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, 2(4), 390-398.
- Costa, C. S. B., & Archondo, M. E. L. (2022). Trigger Tools and adverse drug events at a large general hospital in São Paulo/SP, Brazil. *Brazilian Journal of Global Health*, 2(6), 12-16.
- da Gama Lobo, M. F. R. O. (2019). *Polifarmácia no idoso - Consequências, desafios e estratégias de abordagem* (Dissertação de Mestrado). Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.
- da Mata Silva, W. D., da Silva, R. H., & da Paixão Siqueira, L. (2020). Análise do perfil de envelhecimento populacional versus pacientes idosos polimedicamentosos. *Brazilian Journal of Development*, 6(12), 94941-94955.

- Ferreira, C. E. F. (2021). *Eventos adversos aos medicamentos identificados por farmacêuticos clínicos em hospital de alta complexidade* (Tese de Doutorado). Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ.
- Francisconi, A. F. L., Bordignon, J., & Linartevichi, V. F. (2021). Utilização do método Trigger Tool para identificação de reações adversas a medicamentos em um hospital privado de Cascavel - PR. *Research, Society and Development*, 10(13), 1-7.
- Giordani, F., Rozenfeld, S., Oliveira, D. F. M. D., Versa, G. L. G. D. S., Terencio, J. S., Caldeira, L. D. F., & Andrade, L. C. G. D. (2012). Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 15(3), 455-467.
- Griffin, F., Resar, R. (2009). IHI Global Trigger Tool for measuring adverse events (Second Edition). *IHI Innovation Series white paper*. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement. 1-42.
- Hibbert, P. D., Molloy, C. J., Hooper, T. D., Wiles, L. K., Runciman, W. B., Lachman, P., Muething, S. E., & Braithwaite, J. (2016). The application of the Global Trigger Tool: a systematic review. *International Journal for Quality in Health Care*, 28(6), 640-649.
- Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (2019). Medicamentos Potencialmente Perigosos de uso hospitalar - Lista atualizada 2019. *Boletim ISMP*, (8)1, 1-9.
- Jovito, B. L., Oliveira, A. C., Mourão, C. A., Araujo, J. M., Oliveira, J. S., Souza, M. R., & Andrade, C. C. (2021). Cross-sectional study of active pharmacovigilance in a private hospital of Distrito Federal during the first semester of 2021. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 12(4), 691.
- Kaupilla, M., Beckman, J. T., Niemi, M., & Lapatto-Reiniluoto, O. (2021). Incidence, preventability, and causality of adverse drug reactions at a university hospital emergency department. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77, 643-650.
- Kleibert, K. R. U., Hermann, E. F., Nunes, P. L., Schneider, A., Stumm, E. M. F., & de Fátima Colet, C. (2020). Polimedição em usuários de varfarina sódica do Sistema Único de Saúde e variáveis associadas. *Revista Ciências em Saúde*, 10(2), 28-35.
- Lima, P. R. G., Gonçalves, G. M. S., Rodrigues, R. C. M., & Oliveira-Kamukara, A. R. D. S. (2021). Fatores relacionados à adesão de pacientes ao uso de novos anticoagulantes orais. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 56, e20210191.
- Magalhães, V. P., Martins, B. C. C., Cavalcante, R. M. A., Oliveira, F. R. P., Chaves, E. F., Guedes, M. M., Firmino, P. Y. M., & Néri, E. D. R. (2017). Avaliação das notificações de reações adversas a medicamentos em pacientes transplantados em um hospital sentinela de Fortaleza-Ceará. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 8(1), 22-28.
- Moreira, L. M. P. (2021). *Uso de medicamentos off label e a prevalência de reação adversa a medicamentos em unidade de terapia intensiva adulto de hospital público brasileiro* (Dissertação de Mestrado). Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE.
- Mota, D. M., Vigo, A., & Kuchenbecker R. S. (2019). Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cadernos de Saúde Pública*, 35(8), 1-14.
- Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., Janecek, E., Domecq, C., & Greenblatt, D. J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drugs reactions. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 30(2), 239-245.
- Nagai, K. L., Takahashi, P. S. K., Pinto, L. M. O., & Romano-Lieber, N. S. (2018). Uso de rastreadores para busca de reações adversas a medicamentos como motivo de admissão de idosos em pronto-socorro. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23(11), 3997-4006.
- Organização Mundial da Saúde - OMS. (2005). *Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. A importância da Farmacovigilância*. Brasília: Organização PanAmericana da Saúde.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. Santa Maria/RS: UAB/NTE/UFSM.
- Rocha, I. P., Sales, A. S., da Silva, J. M., Bastos, N. L. M. V., & Oliveira, J. S. (2021). Farmacodinâmica e farmacocinética nas interações medicamentosas geriátricas: reflexão sobre medicamentos potencialmente inadequados. *Humanidades & Inovação*, 8(45), 91-102.
- Santana, K. dos S., Horácio, B. O., Silva, J. E., Cardoso Júnior, C. D. A., Geron, V. L. M. G., & Terra Júnior A. T. (2018). O papel do profissional farmacêutico na promoção da saúde e do uso racional de medicamentos. *Revista Científica Da Faculdade De Educação E Meio Ambiente*, 9(1), 399-412.
- Silva, A. M. B., Neves, A. C. S., Vasconcelos, A. L., & Almeida, V. A. (2022). Aplicação da metodologia *Trigger Tool* para detecção de reações adversas a medicamentos em pacientes de unidade de terapia intensiva. *Research, Society and Development*, 11(8), 1-17.
- Siman, A. G., Cunha, S. G. S., & Brito, M. J. M. (2017). A prática de notificação de eventos adversos em um hospital de ensino. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 51.
- Souza, H. P. M. C. (2017). *Fatores de risco para reações adversas à varfarina em pacientes hospitalizados: um estudo de coorte* (Tese de Doutorado). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.
- Varallo, F. R., Dagli-Hernandez, C., Pagotto, C., de Nadai, T. R., Herdeiro, M. T. & de Carvalho Mastroianni, P. (2017). Confounding variables and the performance of triggers in detecting unreported adverse drug reactions. *Clinical Therapeutics*, 39(4), 686-696.