

Artigo Original

## Eventos adversos associados a antimicrobianos em um hospital público.

### *Adverse events related to antimicrobials in a public hospital.*

### *Eventos adversos asociados a antimicrobianos en un hospital público.*

JESUS, Inocêncio Silva de <sup>1,\*</sup>, RODRIGUES, Hosana Maria Santos <sup>1</sup>, GONÇALVES, Suellyn dos Santos <sup>1</sup>, CARNEIRO, Jose Ailton Oliveira <sup>2</sup>, LEMOS, Gisele da Silveira <sup>1</sup>, and LEMOS, Lucas Brasileiro <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciências e Tecnologias. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. <sup>2</sup>Departamento de Saúde I. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. <sup>3</sup>Departamento de Saúde II. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.

\*inocencio\_silva@hotmail.com

**Resumo.** Os antimicrobianos constituem uma das classes de medicamentos, desta forma contribuindo para o aprendizado organizacional da instituição de saúde. Este estudo teve como objetivo identificar suspeitas de eventos adversos provocados pelo uso de antimicrobianos em pacientes internados em um hospital no interior do Nordeste. Investigação de eventos adversos associados a antimicrobianos, por meio de um estudo prospectivo com acompanhamento de 26 prontuários de pacientes internados em um hospital. Foi utilizada uma relação de rastreadores, conforme Giordani et al. para triagem e identificação de eventos adversos. As suspeitas de reações adversas foram classificadas quanto a causalidade, conforme os algoritmos de Naranjo e Organização Mundial de Saúde. Os diagnósticos foram denominados de acordo com a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde e as interações medicamentosas, pela base de dados Micromedex®. Houve predominância de pacientes do sexo masculino e com idade superior a 60 anos. Na análise do desfecho do cuidado, 73,1% dos pacientes foram a óbito e 26,9% tiveram alta hospitalar. Os EA validados foram: insuficiência renal aguda 41%; trombocitopenia 38%; rash cutâneo 8%; interações medicamentosas que geraram EA 5%; resistência bacteriana 5%, e desconforto gástrico/vômito 3%. Pôde-se verificar a ocorrência de eventos adversos associados ao uso de antimicrobianos, sendo possível validá-los em reações adversas, durante o período de internamento dos pacientes.

**Palavras-chave:** Efeitos Tóxicos. Anti-infecciosos. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

**Abstract.** Antimicrobials are one of the most consumed drug classes and wide incidence of adverse events (AD) in hospital environment. The objective of this study was to identify suspected adverse events caused by the use of antimicrobials in patients admitted at hospital in Northeast - Brazil. Follow-up study 26 patients records. A list of trigger tools was used, according to Giordani et al. for screening and identify of adverse events. The suspected adverse reactions were classified as causal according to the algorithms of Naranjo and the World Health Organization. The diagnoses were named according to the International Classification of Diseases and Related Health Problems and the drug interactions, by Micromedex® database. There was a predominance of male patients and those aged over 60 years. In outcome analysis, 73.1% of the patients died and 26.9% were discharged from hospital. The validated adverse events were: acute renal failure 41%; thrombocytopenia 38%; skin rash 8%; drug interactions that generated 5% EA; 5% bacterial resistance, and gastric discomfort / vomiting 3%. Our study shows the occurrence of adverse events associated to the use of antimicrobials, and it is possible to validate them in adverse reactions, during hospitalization period of the patients.

**Key-words:** Toxic Effects. Anti-infectives. Drug-related side effects and adverse reactions.

**Resumen.** Los antimicrobianos constituyen una de las clases de medicamentos más consumidos y de amplia incidencia de eventos adversos (EA) durante el proceso de cuidado en el ambiente hospitalario. Se objetivó identificar sospechas de eventos adversos provocados por el uso de antimicrobianos en pacientes internados en un hospital en el interior del Nordeste. Investigación de eventos adversos asociados a antimicrobianos, a través de un estudio prospectivo con seguimiento de 26 historias clínicas de pacientes internados en un hospital. Se utilizó una relación de rastreadores, según Giordani et al. para la clasificación e identificación de eventos adversos. Las sospechas de reacciones adversas fueron clasificadas en cuanto a la causalidad, según los algoritmos de Naranjo y de la Organización Mundial de Salud. Los diagnósticos fueron denominados de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados a la Salud y las interacciones medicamentosas, por la base de datos Micromedex®.

**Palabras-clave:** Efectos tóxicos. Anti infecciosos. Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados a medicamentos

## 1 Introdução

Os medicamentos são componentes essenciais na assistência à saúde, considerados pedra angular no tratamento paliativo, sintomático e curativo de muitas doenças. No entanto, podem tornar o cuidado mais oneroso, complexo e permeado por riscos(1), uma vez que estão envolvidos na ocorrência de incidentes (erros, agravos ou falhas) que podem ou não provocar danos ao paciente(2-3).

Estudo aponta que a ocorrência de evento adverso (incidente com dano) em pacientes hospitalizados acarreta complicações na recuperação, aumento de taxas de infecções e do tempo médio de internação(4). Estima-se que, aproximadamente, uma em cada dez admissões hospitalares resulta na ocorrência de pelo menos um evento adverso e que metade destes incidentes poderiam ter sido evitados(5). No Brasil, estudo realizado em três hospitais de ensino evidenciou a incidência de eventos adversos de 7,6%, dos quais 66,7% foram considerados evitáveis(6).

Os antimicrobianos são os fármacos mais comumente prescritos e utilizados incorretamente; compreendendo quase um terço das prescrições médicas e responsáveis por 20% a 50% dos gastos com medicamentos(7). São normalmente utilizados para combater uma infecção estabelecida(8) e possuem a finalidade de eliminar ou impedir o crescimento bacteriano, sem causar danos ao paciente. Eles se destacam pela maior incidência de reações adversas(9,10). Segundo Mota et al.(11) os prejuízos que os antimicrobianos podem causar à saúde humana incluem efeitos tóxicos diretos, indução de alergias e desenvolvimento de resistência.

Os eventos adversos a medicamentos (EAMs) estão entre as causas mais frequentes de problemas ocorridos durante o processo de cuidado no ambiente hospitalar. Estima-se que 14,8% a 59% deles poderiam ser evitados(5,12). Portanto, a identificação de EAMs é de grande importância para equipe multidisciplinar de saúde, dando suporte para uma intervenção adequada e promovendo o uso seguro de medicamentos(2).

Em abril de 2013 foi criado o Programa Nacional de Segurança do Paciente(2), cujo objetivo é prevenir e reduzir a incidência de eventos adversos relacionados à assistência nos serviços de saúde. Foi estabelecido por este programa que os serviços de saúde criem um núcleo de segurança do paciente e estabeleçam estratégias e ações de gestão de risco de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos. O presente estudo teve como objetivo identificar suspeitas de eventos adversos provocados pelo uso de antimicrobianos em pacientes internados em um hospital no interior do Nordeste.

## 2 Metodologia

Foi realizado um estudo de seguimento prospectivo, com acompanhamento do início até o desfecho do internamento de 26 pacientes com suspeita de reação adversa a antimicrobianos. Este estudo é integrante de um projeto maior, denominado Farmacovigilância na Segurança do Paciente. Os pacientes acompanhados estavam internados nas especialidades de Clínica Médica, Clínica Cirúrgica e Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital público vinculado à Secretaria Estadual de Saúde do estado da Bahia. Este, atende uma população de aproximadamente 600.000 habitantes de 25 municípios pertencentes a Base Regional de Saúde Sul e presta atendimento em aproximadamente 180 leitos ativos.

O estudo foi composto das seguintes etapas: credenciamento do hospital junto ao Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária (Notivisa) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como hospital notificador; elaboração de instrumentos para coleta de dados; treinamento da equipe; coleta de dados; aplicação de algoritmos de validação; lançamento em banco de dados; tabulação e análise dos resultados.

A coleta de dados foi realizada no período de setembro de 2013 a abril de 2014, e a técnica empregada foi a análise documental, com acompanhamento prospectivo da totalidade dos prontuários de pacientes com suspeitas de eventos adversos relacionados ao uso antimicrobianos de uso restrito, contabilizando 26 pacientes. Os antimicrobianos eleitos para a pesquisa foram: Piperacilina + Tazobactam, Meropenem, Ceftriaxona, Cefepime, Vancomicina, Ciprofloxacino, Linezolida, Imipenem+cilastatina, Tigeciclina e Metronidazol. Assim como descrito por Santos et al.(13), esses antimicrobianos foram escolhidos pelo grande uso nas enfermarias, alto custo e espectro de ação mais amplo que os demais antimicrobianos padronizados no hospital.

Os eventos adversos objetos deste trabalho, ficaram restritos as reações adversas a medicamentos (RAM) e outros eventos adversos não relacionados aos medicamentos. O monitoramento e a investigação de suspeita de reações adversas a antimicrobianos foram realizados por meio da análise diária dos prontuários de pacientes que faziam uso dessa classe de medicamentos. Para realizar a coleta de dados foram aplicados instrumentos de coleta com informações relacionadas as características sociodemográficas e clínicas (sexo, raça, enfermaria de internamento, diagnóstico primário e secundário), ficha de coleta de medicamentos e uma relação de rastreadores, conforme Giordani et al.(14), para triagem e identificação de reações adversas a antimicrobianos.

A lista de rastreadores foi adaptada para a realidade local do hospital sendo que os rastreadores utilizados foram: vitamina K; antiemético; antidiarreicos; glicose <50; razão normalizada internacional (IRN) > 6; glóbulos brancos <3.000; plaquetas < 50.000; elevação da creatinina sérica; sedação excessiva, letargia, queda; rash cutâneo;

interrupção abrupta da medicação; transferência para nível de cuidado mais complexo; valores de Transaminase Glutâmico-Oxalacética (TGO), Transaminase Glutâmico-Pirúvica (TGP) e sinais e sintomas de intoxicação.

Os algoritmos de Naranjo(15) e da Organização Mundial de Saúde (OMS)(16), separadamente, foram utilizados para avaliar a causalidade ou o grau de imputabilidade da suspeita de RAM, após o tratamento medicamentoso. Esses algoritmos são métodos sistemáticos, no formato de questionário, que levam em consideração diferentes critérios de avaliação.

As reações adversas a medicamentos foram classificadas conforme Meyboom e Egberts(17) quanto à frequência (muito comum, comum, incomum, rara e muito rara). Já quanto ao mecanismo de ação, utilizou-se a classificação de Edwards e Aronson(18).

Os diagnósticos primário e secundário foram classificados segundo a décima revisão da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados a Saúde (CID 10), traduzida pelo centro colaborador da OMS. Para verificação das interações medicamentosas entre os fármacos prescritos utilizou-se a base de dados Micromedex® Drug Reax System. Os dados referentes a eventos adversos não relacionados a medicamentos foram extraídos dos prontuários em evoluções médicas ou da enfermagem, descritos pelos profissionais de saúde.

Foram considerados como critérios de inclusão, todos os pacientes que iniciaram uso dos antimicrobianos eleitos para o estudo com pelo menos um rastreador por prescrição.

O programa Microsoft Excel®2013 foi utilizado como banco de dados para transcrever informações extraídas dos prontuários e das prescrições médicas durante o período de internação. O processamento e análise dos dados foram realizados utilizando o programa SPSS Statistics for Windows (IBM SPSS. 21.0, 2012, Armonk, NY: IBM Corp.). Para a análise dos dados, procedeu-se a distribuição de frequência absoluta e relativa das variáveis estudadas, organizadas em tabelas e gráficos.

A Pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, CAAE no19098713.8.0000.0055.

### 3 Resultados e discussão

Dos 26 pacientes acompanhados com suspeita de RAM, a totalidade apresentou um evento adverso, houve predomínio do sexo masculino (69,2%), com idade média de 54,0 ± 24,8; variando entre 11 e 84 anos, como mostra a tabela 1. Em relação a idade 53,8% dos pacientes tinham mais de 60 anos. A clínica de internamento mais relatada na avaliação foi a UTI com 57,7%. O período médio de internamento foi de 37,4 ± 27,9 dias, seguido de uma

| Características                   | Fa**      | Fr (%)*** |
|-----------------------------------|-----------|-----------|
| <b>Sexo</b>                       |           |           |
| Homens                            | 18        | 69,2      |
| Mulheres                          | 8         | 30,8      |
| <b>Raça/ cor da pele</b>          |           |           |
| Pardo                             | 19        | 73,1      |
| Branco                            | 4         | 15,4      |
| Negro                             | 3         | 11,5      |
| <b>Enfermaria de internamento</b> |           |           |
| Unidade de Terapia Intensiva      | 15        | 57,7      |
| Clínica médica masculina          | 3         | 11,5      |
| Clínica médica feminina           | 1         | 3,9       |
| Pronto socorro                    | 4         | 15,4      |
| Outros                            | 3         | 11,5      |
| <b>Resultados do cuidado</b>      |           |           |
| Óbito                             | 19        | 73,1      |
| Alta hospitalar                   | 7         | 26,9      |
| Duração do internamento*          | 37,4±27,9 |           |

Fonte: Pesquisa direta. \* Média ± Desvio padrão. \*\*Fa: Frequência absoluta. \*\*\*Fr: Frequência relativa

**Tabela 1.** Distribuição das características relacionadas com o sexo; raça; local de internamento; resultado do cuidado e duração do tratamento dos pacientes que utilizaram antimicrobianos, Set. 2013–Abr. 2014, Bahia.

| Característica  | Fa** | Fr (%)*** |
|---|------|-----------|
| <b>Rastreadores</b>   |      |           |
| Vitamina K  | 5    | 4,7       |
| Flumazenil  | -    | -         |
| Antiemético (metoclopramida)  | 22   | 20,6      |
| Naloxona  | -    | -         |
| Antidiarréicos  | -    | -         |
| Poliestireno de sódio   | -    | -         |
| Glicose < 50  | -    | -         |
| Razão Normalizada Internacional (IRN) > 6   | -    | -         |
| Globúlos brancos < 3.000  | -    | -         |
| Plaquetas < 50.000  | 8    | 7,5       |
| Elevação da creatinina sérica   | 20   | 18,7      |
| Sedação excessiva, letargia, queda  | 15   | 14        |
| Rash Cutâneo  | 3    | 2,8       |
| Interrupção abrupta da medicação  | 7    | 6,5       |
| Transferência para nível de cuidado mais complexo   | 16   | 14,9      |
| Valores de TGO  | 3    | 2,8       |
| Valores de TGP  | 3    | 2,8       |
| Sinais e sintomas de intoxicação (arritmias, bradicardia, náuseas, vômitos, anorexia, alterações visuais) | 5    | 4,7       |

Fonte: Pesquisa direta. \*\*Fa: Frequência absoluta. \*\*\*Fr: Frequência relativa.

**Tabela 2.** Frequência de rastreadores para identificação de reações adversas a antimicrobianos, Set. 2013 – abr. 2014, Bahia.

frequência de óbito de 73,1%.

Os diagnósticos apresentados pelos pacientes foram classificados em primários e secundários, de acordo a CID10. As principais causas de diagnóstico primário foram: Lesões e outras consequências de causas externas 24,2%; doenças do aparelho circulatório 21,2% e doenças do aparelho digestivo 18,2%. Os diagnósticos secundários mais encontrados foram: Doenças do aparelho geniturinário 34,4%; doenças do sangue e órgãos hematopoiéticos 15,6%; Lesões e outras consequências de causas externas 15,6%; e doenças do aparelho respiratório 12,5%.

Foram utilizados 18 rastreadores para identificar suspeitas de reações adversas a antimicrobianos. Destes, 11 estavam presentes nos prontuários analisados de acordo com a tabela 2. Foram identificados um total de 107 rastreadores com média de 4,11 ± 0,95 por prontuário; sendo a metoclopramida, o rastreador mais prevalente, aparecendo 22 (20,6%) vezes; seguido da elevação de creatinina sérica 20 (18,7%); e as alterações clínicas: sedação excessiva, letargia e queda, presente em 15 (14%) dos prontuários verificados.

Os pacientes utilizaram em média 20,3 ± 7,1 medicamentos diferentes, dentre os quais, os antimicrobianos foram prescritos em média 3,5 ± 1,3 vezes, por paciente. De acordo com a tabela 3, os antimicrobianos mais prescritos foram as

cefalosporinas: Cefepime 20% e Ceftriaxona 20%; a fluoroquinilona: Ciprofloxacino com 22,8% e o glicopeptídeo: Vancomicina 20%. Na avaliação do manejo, observou-se que em 45,7% dos casos o uso do antimicrobiano foi interrompido; em 20% ocorreu reajuste de dose previamente utilizada e 34,3% continuaram em uso do mesmo medicamento e com a mesma dose.

| Característica                   | Fa** | Fr(%)*** |
|----------------------------------|------|----------|
| <b>Medicamento suspeito</b>      |      |          |
| Vancomicina                      | 7    | 20       |
| Cefepime                         | 7    | 20       |
| Imipenem+Cilastatina             | 4    | 11,2     |
| Ciprofloxacino                   | 8    | 22,8     |
| Ceftriaxona                      | 7    | 20       |
| Linezolida                       | 2    | 6        |
| <b>Manejo</b>                    |      |          |
| Suspensão                        | 16   | 45,7     |
| Continuidade                     | 12   | 34,3     |
| Continuidade com redução de dose | 7    | 20       |

Fonte: Pesquisa direta. \*\*Fa: Frequência absoluta. \*\*\*Fr: Frequência relativa.

**Tabela 3.** Relação dos antimicrobianos suspeitos de provocar reações adversas e o seu Manejo, Set. 2013 – abr. 2014, Bahia.

Foi verificado uma média de 1,3 0,4 suspeitas de reações adversas a antimicrobianos por paciente. Destas, 57,1% ocorreram em pacientes com idade igual/maior que 60 anos; 37,2% na faixa etária de 19 – 59 anos e 5,7% em pacientes menores de 18 anos. Com relação ao sexo, 60% das suspeitas de reações adversas ocorreram em homens e 40% em mulheres.

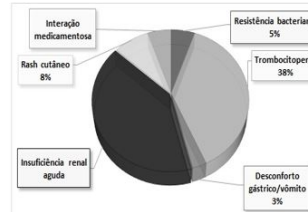
A Figura 1.1 mostra os percentuais das suspeitas de reações adversas a antimicrobianos, com maior presença de insuficiência renal aguda 41%; seguida de trombocitopenia 38%; rash cutâneo 8%; interação medicamentosa que geraram EAM 5%; resistência bacteriana 5%, e menos presente desconforto gástrico/vômito 3%.

Os antimicrobianos suspeitos de causarem reações adversas foram: vancomicina (associada a insuficiência renal aguda); linezolida (associado a trombocitopenia); ceftriaxona (envolvida com episódios de rash cutâneo) e o ciprofloxacino (associado a rash cutâneo e desconforto gástrico/vômito).

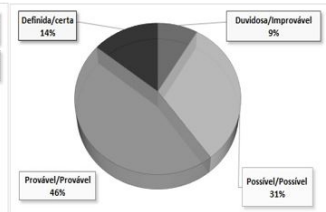
Segundo os algoritmos de Naranjo(15) e da OMS(16), respectivamente, as suspeitas de reações adversas a antimicrobianos foram classificadas quanto a causalidade em: provável/provável 46%; possível/possível 31%; definida/certa 14% e duvidosa/improvável 9%, como visto na figura 1.2.

De acordo a classificação de Meyboom e Egberts(17), comparando benefício terapêutico e risco, as reações adversas foram distribuídas em: rara 54%; comum 26%; incomum 11%; e menos presente com 9%, como mostra a figura 1.3. Para a classificação quanto ao mecanismo de ação, 83% das suspeitas de reações a antimicrobianos foram do tipo A e 17% do tipo B, como visto na figura 1.4. Em relação a gravidade, 66% das reações foram moderadas e 34% leves, como apresentado na figura 1.5.

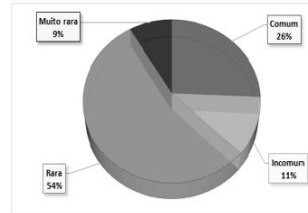
1.1 – Relação de suspeitas de reações adversas a ATM.



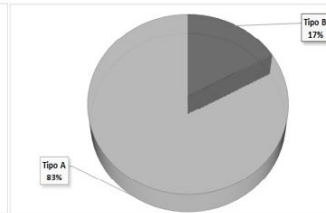
1.2 – Relação de reações adversas a antimicrobianos quanto a aplicação dos algoritmos de Naranjo e da OMS.



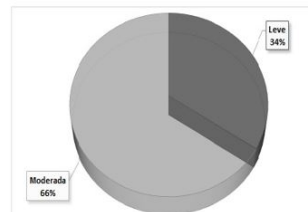
1.3 – Distribuição de suspeitas de reações adversas a ATM relacionada a classificação de ocorrência, de acordo Meyboom e Egberts.



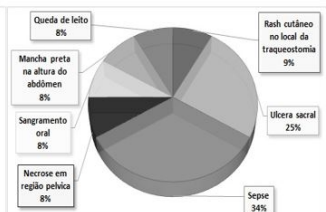
1.4 – Distribuição de suspeitas de reações adversas a ATM quanto ao mecanismo de ação, de acordo com a classificação de Edwards e Aronson.



1.5 – Distribuição de suspeitas de reações adversas a ATM quanto a gravidade, conforme Magalhães e Carvalho.



1.6 – Relação de eventos adversos em pacientes em uso de ATM.



Pesquisa direta. ATM: antimicrobianos.

**Figura 1.** Parâmetros relacionados a reações adversas a antimicrobianos, Set. 2013–Abr. 2014, Bahia.

Como pode ser visto na figura 1.6, durante o internamento outros eventos adversos apresentados pelos pacientes foram identificados, sendo mais frequentes: sepsis 34%, úlcera por pressão 25% e queda de leito 8%.

A maioria dos pacientes em uso de antimicrobianos foi de homens com idade superior a 60 anos. Louro et al.(10) em estudo de eventos adversos a antibióticos encontrou resultados semelhantes a este estudo, 62% dos pacientes eram homens. As variáveis fisiológicas (idade e sexo), bem como as patológicas (doenças crônicas, doenças concomitantes, insuficiência hepática e renal, e fatores genéticos), são fatores de risco que contribuem para esses achados. Segundo Passarelli et al.(19) a maior prevalência de reações adversas em idosos ocorre devido às alterações na farmacodinâmica e farmacocinética intrínsecas da idade avançada e da perda de reserva funcional no organismo, acarretando a necessidade de ajustes na prescrição.

O grande número de pacientes hospitalizados na UTI e a susceptibilidade dos agravos provocados por longos períodos de assistência, podem justificar a média de 37,4 27,9 dias de internamento. A literatura em farmácia hospitalar

relata que as RAM constituem um problema importante na prática da saúde, pois essas reações são causas significativas de hospitalização, de aumento do tempo de permanência hospitalar e até mesmo de óbito(20).

Os diagnósticos apresentados pelos pacientes em uso de antimicrobianos foram classificados de acordo a CID10. Varallo(20) em seu estudo de RAM observou que as doenças do aparelho digestório com 23%; do aparelho respiratório 20,2% e aparelho circulatório 14,6%, foram os diagnósticos mais comuns de internação hospitalar. Esses diagnósticos também foram encontrados no presente estudo, apesar de lesões e outras consequências de causas externas ter sido o diagnóstico mais encontrado no estudo, isso pode ser explicado pelo fato do hospital pesquisado ser referência regional no atendimento de pacientes com trauma(21).

Nesta pesquisa foram utilizados como rastreadores medicamentos padronizados no hospital, parâmetros laboratoriais e clínicos. Giordani et al.(14) em seus estudos de vigilância de eventos adversos a medicamentos, verificaram a média de 2,33 rastreadores por prontuários, e foram encontrados 12 dos 19 rastreadores utilizados, destes os mais frequentes foram: antiemético; interrupção abrupta da medicação e sedação excessiva, sonolência, torpor, letargia, queda e hipotensão. Esses resultados se assemelham com os encontrados neste estudo, o rastreador mais presente foi o antiemético metoclopramida, que compreendeu 20,6% dos rastreadores encontrados nos prontuários.

Os rastreadores são instrumentos importantes para identificar reações adversas a medicamentos, sendo possível mensurá-las. Apesar das barreiras, a aplicação deles como estratégia de monitoramento dessas reações, parece ser viável, uma vez que permite acompanhar a implantação de mudanças voltadas à redução da ocorrência dos incidentes e ao aprimoramento da qualidade da atenção(22).

De acordo Rodrigues e Bertoldi(23) em estudo de perfil de utilização de antimicrobianos, as cefalosporinas foram as mais frequentes 43,4%; seguidas das penicilinas 16,3%; fluorquinolonas 13% e aminoglicosídeos 9,7%. Santos et al.(13) em estudo de análise das prescrições de antimicrobianos de uso restrito, verificaram que o Cefepime (cefalosporina de 4<sup>o</sup> geração), estava entre os antimicrobianos mais prescritos, assim como encontrado nesta pesquisa.

A utilização de antimicrobianos em esquema de politerapia, como encontrado no presente estudo, com média 3,5 1,3 por paciente, é um fator agravante para ocorrência de eventos adversos decorrentes da hospitalização, podendo gerar agravos no quadro clínico, além do surgimento de outras patologias. A politerapia pode ser precedente da resistência bacteriana e de interações medicamentosas(24). Além disso, a ausência de exames de cultura com antibiograma no hospital pode levar a uma utilização empírica dos antimicrobianos com tendência a associações de várias classes deste grupo de medicamentos(13).

Os dados apresentados nas figuras 1.1 - 1.6, compreenderam as análises de todos os parâmetros relacionados as

reações adversas a antimicrobianos. A insuficiência renal aguda foi a principal suspeita de reação adversa a antimicrobiano. Estudo(25) de uso de antimicrobianos em pacientes com insuficiência renal, mostram a necessidade de ajustar a dosagem de antimicrobianos, que são eliminados na forma ativa através dos rins ou metabolizada pelo fígado. Assim como neste trabalho, Marinho(26) em estudo de reações adversas também encontrou insuficiência renal como a reação adversa mais prevalente.

A trombocitopenia aparece como a segunda maior suspeita de reação adversa a antimicrobiano. Estudo(27) de trombocitopenia em unidade coronariana, descreve que a trombocitopenia é frequente em unidades de terapia intensiva, tem inúmeras causas e decorre em última análise quando plaquetas são destruídas, sequestradas ou não produzidas. Quando é induzida por drogas, pode ocorrer por dois mecanismos distintos, supressão de sua produção ou aumento da degradação.

Romeu et al.(24) em notificação de reações adversas, verificaram que as reações mais frequentes incluíram: reações do sistema gastrointestinal, com pacientes se queixando de dor abdominal, constipação, diarreia, dor epigástrica, náuseas e vômitos 13,2%, e rash cutâneo 5,9%. A primeira reação apresentou valores superiores aos encontrados nesta pesquisa, enquanto, a segunda valores próximos.

As interações medicamentosas corresponderam a 5% das suspeitas de reações adversas a antimicrobianos. Assim como no presente estudo, Moura(28) em estudo de interações medicamentosas em pacientes hospitalizados, verificou a presença de reações adversas provocadas por interações medicamentosas entre os problemas relacionados ao uso inadequado de medicamentos; aumento do tempo de hospitalização; custos com internação e óbito(21).

Assim como observado no presente estudo, a insuficiência renal aguda provocada pelo uso de vancomicina também foi verificada em estudo(25) de reações adversas a medicamentos que analisaram prontuários de 98 pacientes, dos quais 27,6% (27) apresentaram algum tipo de reação adversa à Vancomicina e 18,4% (18) apresentaram insuficiência renal. Estudo(29) com linezolida confirma a relação deste antimicrobiano com a ocorrência de trombocitopenia, indicando alta incidência em pacientes em uso da terapia com linezolida.

Moskovit(30) em sua pesquisa também verificou que a ceftriaxona esteve envolvida em episódios de rash cutâneo, sendo a frequência conhecida de 3%, fortalecendo os achados deste estudo referente a associação entre rash cutâneo e ceftriaxona.

O ciprofloxacino esteve associado a ocorrência de rash cutâneo e desconforto gástrico/vômito. Ball et al.(31) em análises de perfil de segurança, mostram que a classe das fluoroquinolonas apresenta reações adversas em mais de 3% dos pacientes, incluindo efeitos gastrointestinais e rash cutâneo.

De acordo com a classificação de causalidade proposta pelos algoritmos de Naranjo(15) e da OMS(16) para validar suspeitas de reações adversas, a maioria das reações foram provável/provável 46%; definida/certa 14%, correspondendo a 60% do total. Este resultado também foi encontrado em um estudo que avaliou a prevalência de reações adversas a medicamentos em um hospital, mostrando que em relação a causalidade 13,3% de reações foram validadas como certas e prováveis(32).

Em relação ao tipo, a maioria das reações foram do tipo A, que de acordo Edwards e Aronson(18) são: comuns; relacionadas à dose; previsíveis; e apresentam baixa mortalidade. Esse resultado é confirmado por um estudo(33) de reação adversa, em que 80% (252/316) das reações foram do tipo A.

Além da identificação de reações adversas a antimicrobianos, uma outra importante contribuição desta pesquisa para a unidade hospitalar, foi a observação dos eventos adversos não relacionadas ao uso de antimicrobianos que os pacientes estavam sujeitos como úlcera por pressão e queda de leito. Esses eventos se não corrigidos podem ter como consequências aumento do tempo de internamento, agravos no quadro clínico e maior índices de óbito. Estes eventos adversos também foram encontrados em outros estudos(33,34) com pacientes internados em hospitais. Estes achados demonstraram a importância de identificar esses eventos adversos em pacientes hospitalizados e realizar ações no intuito de preveni-los, fazendo parte de protocolos de Segurança do Paciente do Ministério da Saúde/ANVISA.

Os resultados obtidos do presente estudo foram importantes para fundamentação e implementação do núcleo de segurança do paciente neste hospital, pois estão sendo desenvolvidas ações de intervenção por meio de um projeto de extensão universitário. Como limitação, pode-se descrever a falta de dados nos prontuários, exames e indisponibilidade de medicamentos, talvez também podendo ser extrapolado para outras instituições de saúde.

#### 4 Conclusão ou Considerações finais

Foi possível verificar a ocorrência de reações adversas a antimicrobianos no hospital estudado. Investigações como essa são de grande importância para os profissionais de saúde, uma vez que seus resultados podem ser utilizados na prevenção de reações adversas a medicamentos, na segurança dos pacientes hospitalizados e na redução de ocorrência de outros eventos adversos relacionados à antimicrobianos.

Neste sentido, esse trabalho contribui com dados científicos para o estabelecimento de fluxos e metas na prevenção de eventos adversos envolvendo medicamentos.

#### 5 Referências

1. NÉRI, E.D.R et al. Erros de prescrição de medicamentos em um hospital brasileiro. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(3):306-314.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 529 de 01 de abril de 2013b. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Publicada no DOU em 02 de abril de 2013.
3. Wilson RM, Michel P, Olsen S, Gibberd RW, Vincent C, R El assady . et al. Patient safety in developing countries: retrospective estimation of scale and nature of harm to patients in hospital. *BMJ.* 2012; 344: E 832.
4. COUTO, R.C; PEDROSA, T.M.G; ROSA, M.B. Erros acontecem. A força da transparência para o enfrentamento dos eventos adversos assistenciais em pacientes hospitalizados. Construindo um sistema de saúde mais seguro. Instituto de Estudos de Saúde Suplementar. Universidade Federal de Minas Gerais. Outubro 2016.
5. Needleman J, Buerhaus P, Pankratz S.; Leibson CL, Stevens SR, Harris M. Nurse staffing and inpatient hospital mortality. *New England Journal of Medicine* England. 2011;364:1037-45.
6. Mendes W, Martins M, Rozenfeld S, Travassos C. The assessment of Adverse events in hospitals in Brazil. *International Journal for Quality in Health Care.* 2009;21(4):279-84.
7. Vlahovic V, Morovic M, Palcevski G. Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000;56(1):97-101.
8. Lata PF, Mainhardt M, Johnson CA. Impact of nurse case manager-pharmacist collaboration on adverse-drug-event reporting. *American Journal Health-System Pharmacy.* 2004;(61):483-487.
9. Castro MS, Pilgera D, Cardoso MB, Kopittke A. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário. *Rev Saúde Pública.* 2002;36(5):553-8.
10. Louro E, Lieber NSR, Ribeiro E. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. *Rev Saúde Pública.* 2007;41(6):1042-8.
11. Mota RA, et al. Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição à multirresistência bacteriana. *Braz J vet Res anim Sci.* 2005;42(6):465-470.
12. Baker GR, Norton PG, Flintoft V, Blais R, Brown A, Cox J, et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ.* 2004;170(11):1678-86.
13. Santos RG, Alves CDS, Lemos LB, De Jesus IS, Lemos GS. Prescrições de antimicrobianos de uso restrito de pacientes internados em hospital de ensino. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde.* 2016;7(1):8-12.
14. Giordani F, et al. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15(3):455-67.
15. Naranjo CA, Busto UE. Desarrollo de medicamentos nuevos y regulaciones sobre medicamentos. In: *Metodosen farmacología clínica* (C. A. Naranjo, P. duSouich U. E. Busto, eds.). Washington, OPAS, 1992.
16. Carvalho WS, Magalhães SMS, Reis AMM. In: Acurcio FA. *Medicamentos - Políticas, Assistência Farmacêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia.* Belo Horizonte: Coopmed, 2013. p.169.

17. Meyboom RH, Egberts AC. Comparing therapeutic benefit and risk. *Therapie*. 1999;54(1):29-34.
18. Edwards IR, Aronson JK. Adverses Drug Reactions: denitions, diagnosis and management. *The Lancet* 2000;356(7):1.255-9.
19. Passarelli MC, Jacob Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005;22(9):767-77.
20. Varallo FR. Internações hospitalares por Reações Adversas a Medicamentos (RAM) em um hospital de ensino [dissertação]. Araraquara-SP: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2010.
21. Gonçalves, SS. Ocorrência clínica de interações medicamentosas em prescrições de pacientes com suspeita de reação adversa internados em um hospital no interior da Bahia. *Rev. Aten. Saúde*. 2016;14(48):32-33.
22. Rozenfeld S, ChavesII SMC, Reis LGC, Martins M, Travassos C, Mendes W, et al. Efeitos adversos a medicamentos em hospitais. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(5):887-90
23. Rodrigues FA, Bertoldi AD. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. *Ciência Saúde Coletiva*, 15(Supl.1). 2010;1239-1247.
24. Romeu GA, Távora MRF, Costa AKM, Souza MOB, Gondim APS. Notificação de reações adversas em um hospital sentinela de fortaleza – Ceará. *R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo*. 2011;2(1):5-9.
25. Azanza JR, García L, Sádaba B, Manubens A. Uso de antimicrobianos em com insuficiência renal patients o hepática. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2009;27:593-599.
26. Marinho DS. Vancomicina, estudo de utilização com ênfase em suas reações adversas. Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2005.
27. Trombocitopenia em Unidade Coronariana: Relatório de caso e revisão da literatura. *Revista da SOCERJ*. 2005;18(3):261-268.
28. Moura CS. Interações medicamentosas em pacientes hospitalizados: exposição, relação com indicadores de internação e intervenção [tese de doutorado]. Belo Horizonte – MG: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da, Universidade Federal de Minas Gerais; 2010.
29. Forrest A, Rayner CR, Meagher AK. Pharmacostatistical Modeling of hematologic effects of linezolid in seriously-ill patients [abstract 283]. In: Programs and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society of Microbiology. 2000:5.
30. Moskovitz BL. Clinical adverse effects during ceftriaxone therapy. *Am J Med*. 1984;77:84-8.
31. Ball P, Stahlmann R, Kubin R, et al. Safety profile of oral and Intravenous moxifloxacin: Cumulative data from clinical trials and postmarketing studies. *ClinTher*. 2004;26:940–950.
32. Noblat ACB, et al. Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(1):42-45.
33. Souza MOB, Santiago RA, Nogueira LM, Coelho HLL, Fonteles MMF. Perfil de utilização e reações adversas relacionadas à oxacilina em Hospital Universitário de Fortaleza - Brasil. *Latin American Journal of Pharmacy* 2007;26(2):299-306.
34. Gouvea C S D, Travassos C. Indicadores de segurança do paciente para hospitais de pacientes agudos: revisão sistemática. *Cadernos de Saúde Pública*. 2010;26(6):1061-1078.