

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA —ÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

SAMIR ANTONIO RODRIGUES ABJAUDE

**AVALIAÇÃO DO USO PROFILÁTICO DE OMEPRAZOL EM PACIENTES  
INTERNADOS NO HOSPITAL ESTADUAL AMÉRICO BRASILIENSE**

ARARAQUARA

2015

SAMIR ANTONIO RODRIGUES ABJAUDE

**AVALIAÇÃO DO USO PROFILÁTICO DE OMEPRAZOL EM PACIENTES  
INTERNADOS NO HOSPITAL ESTADUAL AMÉRICO BRASILIENSE**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista —Júliode Mesquita Filho”, para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos.

Orientadora: Prof. Dr. Patrícia de Carvalho Mastroianni

ARARAQUARA

2015

**Ficha Catalográfica**

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
UNESP – Campus de Araraquara

**A149a**

Abjaude, Samir Antonio Rodrigues

Avaliação do uso profilático de omeprazol em pacientes internados no hospital estadual Américo Brasiliense / Samir Antonio Rodrigues Abjaude – Araraquara, 2015  
149 f.

Dissertação (Mestrado) – **Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho"**.  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Patrícia de Carvalho Mastroianni

1. Omeprazol. 2. Uso Off-Labe. 3. Farmacovigilância. 4. Medição de risco. 5. Toxicidade de drogas. I. Mastroianni, Patrícia de Carvalho, orient. II. Título.

**CAPES: 40300005**

## DEDICATÓRIA

Dedico este estudo aos meus pais Maria e Antonio Abjaude, por mostrar que todos os obstáculos são passíveis de superação.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Maria Imaculada Rodrigues Abjaude e Antonio José Abjaude, pelo apoio incondicional para que eu possa tomar todas as decisões para alcançar minhas metas, e por me ensinar ser honesto e solidário com o próximo. Agradeço ao meu irmão Samuel por estar presente no convívio familiar, colaborando com eles na minha ausência. Agradeço a toda minha família por entender minhas ausências em momentos especiais.

Às alunas de iniciação científica Stefane Paulo e Silva e Stephania Furlanetto Mieli por auxiliarem na execução deste projeto e por todo companheirismo durante este percurso. Agradeço à Stefane pela dedicação e comprometimento com as nossas atividades; e à Stephania pela sabedoria e empenho com nossas pesquisas.

À Dr. Fabiana Rossi Varallo, meu grande exemplo de profissional e de pessoa. Agradeço por ter me acolhido em todos os momentos de alegria e desespero, pelo ensinamento, pela paciência e pela grande amizade.

À mestranda Fernanda Mariana de Oliveira, minha grande amiga, agradeço pelo apoio diário, estímulo a todos os momentos, ombro amigo e pelo companheirismo nos momentos de descontração.

A todos os colaboradores do Núcleo de Atenção Farmacêutica (NAF). Às acadêmicas Michely Fernanda Leopoldo e Carolina Costa de Paula pela iniciativa desta pesquisa. E ao acadêmico Jhohann R. L. Benzi pelo companheirismo e estímulo mútuo na execução dos estudos.

Aos meus amigos e companheiros de pós-graduação pelo apoio profissional e companheirismo em momentos de descontração: Mariana M. Lima, Mirela Garcia, Flávia Carnavalli, Ariane B. Trindade, Francine A. Manente, Andressa Fujimura, Martina C. Borges, Derik D. Barbosa, Marina R. Oliveira, Ariane C. B. Zanetti, Sônia A. Figueiredo, Marcela C. Ribeiro e Raissa N. Fagundes.

À Nicole Rodrigues da Silva, minha grande amiga e colaboradora de pesquisas desde a graduação, por estar sempre me apoiando em os todos os momentos.

Ao professor Dr. Ricardo Rascado Radighieri que me incentivou em vários momentos para que eu seguisse carreira acadêmica.

Aos coordenadores e professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, pela oportunidade oferecida para meu crescimento profissional. Em especial, a todos os

funcionários da pós-graduação, Cláudia L. Molina, Daniela A. T. L. Oliveira, Flávia S. de Jesus e Joyce C. G. Romero, que sempre me auxiliaram nas atividades burocráticas inerentes da pós-graduação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de mestrado. À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela aprovação do projeto regular número do processo 2013/12681-2 disponibilizando verba para auxílio do meu estudo. Ao Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP (PADC) por contribuir nas publicações de artigos. À Pró-reitoria de Extensão Universitária (PROEX) pela bolsa de extensão. Enfim, agradeço imensamente às agências de fomento que contribuíram para este estudo.

Ao Eduardo V. Massari por toda colaboração na prestação de contas com a FAPESP. E todos os funcionários da biblioteca, em especial a Lívia L. Z. Lopes, que não mediu esforços para auxiliar na busca de artigos.

A todos os colaboradores e aos pacientes do Hospital Estadual Américo Brasiliense que contribuíram com este estudo, principalmente ao Dr. Tales R de Nadai que colaborou com desenvolvimento da pesquisa. Também em especial aos farmacêuticos Carolina Silveira, Bruna Corrêa, Fabiana Rossi Varallo e Samuel Roosevelt Campos dos Reis que me acolheram com grande carinho e me ensinaram as atividades da farmácia clínica.

Ao Me. Marcus Vinicius Luiz e Prof. Dr. Juliana A. D. B. Campos pelo auxílio inicial no delineamento desta pesquisa. Ao Dr. Romeu Magnani pelo auxílio e explicações nas análises estatísticas deste estudo.

À prof. Dr. Amanda M. Baviera, à prof. Dr. Claudia Fegadolli, à prof. Dr. Natália V. de Moraes e o prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira pelas sugestões e discussões para melhoria da dissertação durante a banca de qualificação e de defesa.

À Prof. Dr. Patrícia de Carvalho Mastroianni pela oportunidade de desenvolver o mestrado na área hospitalar, do qual tive grande aprendizado; e por todas as críticas que me fizeram crescer profissionalmente.

Em especial, a Deus, por esta oportunidade de realizar o mestrado e por demonstrar que além das dificuldades, há uma forma de vencer. E com grande carinho agradeço ao Padre Felipe P. Lopes que esteve em orações desde a minha chegada em Araraquara.

—Agradeço todas as dificuldades que enfrentei, não fossem por elas, eu não  
teria saído do lugar. As facilidades nos impede de caminhar.

Mesmo as críticas nos auxiliam muito!”

**(Chico Xavier)**

## RESUMO

**Introdução.** O omeprazol é amplamente administrado e, na maioria das vezes, o uso é efetivo e seguro. No entanto, estudos avaliaram que o omeprazol foi o medicamento mais relacionado com a admissão hospitalar devido RAM. Tais RAM talvez possam ser explicadas devido ao uso abusivo ou prescrição irracional de omeprazol. Todavia, não foi avaliado o risco e o benefício do uso profilático do omeprazol, considerando o uso aprovado e o uso não aprovado, e as consequências para a segurança do paciente. **Objetivo.** Identificar e avaliar o risco de ocorrência de EAM e o benefício através da efetividade do uso profilático de omeprazol em pacientes internados. **Método.** Conduziu-se um estudo coorte observacional de agosto a outubro de 2013 e dezembro/2013 a maio/2014, no Hospital Estadual Américo Brasiliense. Os pacientes internados foram classificados em três grupos: a) uso de omeprazol profilático aprovado, b) uso de omeprazol profilático não aprovado; c) não uso de omeprazol. Foram excluídos os pacientes que fizeram uso de omeprazol não profilático. Os pacientes foram monitorados diariamente com auxílio do roteiro de investigação adequado previamente. Os dados foram tabulados segundo a presença ou ausência de efetividade e de eventos adversos nos três grupos. **Resultados.** Foram monitoradas 427 hospitalizações, sendo 136 expostos ao omeprazol profilático não aprovado e 52 expostos ao omeprazol profilático aprovado. Identificaram-se apenas dois casos de suspeita de inefetividade e 14 de eventos adversos. Observou-se diferença significativa na concentração sérica da creatinina e ureia para os pacientes que usavam omeprazol profilático aprovado. **Conclusão.** Há duas vezes mais pacientes expostos ao omeprazol profilático não aprovado comparado ao uso aprovado. Não houve associação do omeprazol profilático com fator de risco, no entanto, houve diferença significativa no aumento da concentração sérica de creatinina e de ureia nos pacientes expostos ao omeprazol profilático aprovado com relação aos outros grupos. Estes dados sugerem novos estudos prospectivos, para avaliar o uso crônico do omeprazol e a função renal.

**Palavras-chave:** Omeprazol. Uso Off-Label. Farmacovigilância. Medição de Risco. Toxicidade de Drogas. Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos.

## ABSTRACT

**Introduction.** Omeprazole is a widely used drug; in most cases, it is effective and safe. However, studies have found omeprazole to be the drug most frequently related to hospital admissions due to adverse drug reactions (ADRs). The ADRs could have occurred as a result of abuse or irrational prescribing of omeprazole. Despite that possibility, the risks and benefits of prophylactic omeprazole considering the approved and off-label uses and the potential consequences for patient safety have not been assessed. **Objective.** To identify and assess the risk of adverse drug events and the benefit provided by the effective use of prophylactic omeprazole in hospitalized patients. **Methods.** This observational cohort study was conducted from August to October 2013 and December 2013 to May 2014 at the Américo Brasiliense State Hospital. The inpatients were classified into three groups: a) approved use of prophylactic omeprazole b) off-label use of prophylactic omeprazole, and c) not using omeprazole. Patients who used no prophylactic omeprazole were excluded. The patients were monitored daily with the aid of a pre-established research protocol. Data were tabulated according to drug effectiveness or ineffectiveness and presence of adverse events in the three groups. **Results.** A total of 427 hospitalized patients were monitored in the study. Of these, 136 patients were exposed to prophylactic omeprazole used off-label and 52 exposed to on-label use of prophylactic omeprazole. Two cases of suspected ineffectiveness and 14 adverse events were recorded. There was a significant difference in serum creatinine and urea for patients using on-label prophylactic omeprazole. **Conclusion.** There are twice as many patients using off-label prophylactic omeprazole as patients using it for approved indications. There was no association of prophylactic omeprazole with risk factors, but there was a significant difference in the increase in serum creatinine and urea for patients exposed to approved use of prophylactic omeprazole compared to the other groups. These data warrant further prospective studies to evaluate the chronic use of omeprazole and its impact on renal function.

**Keywords:** Omeprazole. Off-label Use. Pharmacovigilance. Risk Assessment. Drug Toxicity. Adverse Drug Reaction Reporting Systems.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Agentes utilizados para supressão da produção do ácido gástrico..... **19**
- Figura 2** – Fluxograma da seleção e monitoramento dos grupos..... **37**
- Figura 3** – Fluxograma dos pacientes internados no Hospital Estadual Américo Brasiliense, segundo os critérios de inclusão do estudo piloto (n=96). Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013..... **49**
- Figura 4** – Fluxograma dos pacientes internados no Hospital Estadual Américo Brasiliense, segundo os critérios de inclusão dos pacientes do estudo piloto e monitoramento (n=427). Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 a maio de 2014..... **57**

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> – Parâmetros farmacocinéticos do omeprazol .....	<b>21</b>
<b>Quadro 2</b> – Indicações aprovadas do omeprazol. ....	<b>23</b>
<b>Quadro 3</b> – Indicações não aprovadas do omeprazol .....	<b>25</b>
<b>Quadro 4</b> – Associação ou não do uso do omeprazol com eventos adversos .....	<b>25</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Doses equivalentes dos inibidores de bomba de prótons .....	<b>23</b>
<b>Tabela 2</b> – Parâmetros laboratoriais monitorados e os seus respectivos intervalos de referências.....	<b>40</b>
<b>Tabela 3</b> – Rastreados laboratoriais para monitorar potenciais eventos adversos...	<b>44</b>
<b>Tabela 4</b> – Pacientes expostos ao omeprazol profiláticos ou não, de acordo com a variável de interesse no estudo piloto (n=96). Américo Brasileiro. Agosto a outubro de 2013 .....	<b>51</b>
<b>Tabela 5</b> – Comparação dos parâmetros entre o grupo controle e o grupo exposto ao omeprazol profilático no estudo piloto (aprovado ou não) (n=96). Américo Brasileiro. Agosto a outubro de 2013 .....	<b>52</b>
<b>Tabela 6</b> – Avaliação da segurança do uso profilático de omeprazol, considerando apenas reação adversa ao medicamento nos pacientes do estudo piloto (n=96). Américo Brasileiro. Agosto a outubro de 2013 .....	<b>53</b>
<b>Tabela 7</b> – Frequência do risco x benefício do uso profilático de omeprazol do estudo piloto (n=45). Américo Brasileiro. Agosto a Outubro de 2013 .....	<b>53</b>
<b>Tabela 8</b> – Frequências das potenciais interações com omeprazol profilático do estudo piloto (n=40). Américo Brasileiro. Agosto a outubro de 2013.....	<b>54</b>
<b>Tabela 9</b> – Pacientes não expostos e pacientes expostos ao omeprazol profilático aprovado ou não aprovado, de acordo com a variável de interesse do estudo piloto e monitoramento (n=427). Américo Brasileiro. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 e maio de 2014.....	<b>58</b>
<b>Tabela 10</b> – Comparação dos parâmetros entre o grupo controle e o que exposto ao omeprazol profilático (aprovado ou não) do estudo piloto e monitoramento (n=427). Américo Brasileiro. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 e maio de 2014	<b>62</b>

- Tabela 11** – Avaliação da segurança do omeprazol considerando apenas reação adversa ao medicamento do estudo piloto e monitoramento (n=427). Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 e maio de 2014 ..... **63**
- Tabela 12** – Descrição do risco x benefício do uso profilático de omeprazol do estudo piloto e monitoramento (n=188). Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 e maio de 2014..... **63**
- Tabela 13** – Frequência das potenciais interações com omeprazol profilático do estudo piloto e monitoramento (n=138). Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 e maio de 2014..... **65**
- Tabela 14** – Frequência de EAM detectados por meio de rastreadores clínicos por paciente do estudo piloto e monitoramento. Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 e maio de 2014 ..... **66**
- Tabela 15** – Frequência dos eventos adversos a medicamentos notificados no gerenciamento de risco do Hospital Estadual Américo Brasiliense (n=355). Américo Brasiliense. Dezembro de 2013 a Julho 2014 ..... **67**

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AINE	Anti-inflamatórios não esteroides
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
B <sub>12</sub>	Vitamina B <sub>12</sub> (cobalamina)
Ca	Cálcio
DQ	Desvio de Qualidade de Medicamento
EAM	Evento Adverso a Medicamento
EM	Erro de Medicação
Fe	Ferro
HEAB	Hospital Estadual Américo Brasiliense
IBP	Inibidores da Bomba de Prótons
IM	Interação Medicamentosa
IMC	Índice de Massa Corporal
INR	Índice internacional normalizado
IT	Inefetividade Terapêutica
K	Potássio
Mg	Magnésio
Na	Sódio
NCC MERP	<i>National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PRM	Problema Relacionado ao Medicamento
QT	Queixa técnica de medicamento
RAM	Reação Adversa a Medicamento
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
1.1 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS .....	18
1.2 BENEFÍCIOS DO USO DE OMEPRAZOL .....	22
1.3 RISCOS DO USO DE OMEPRAZOL .....	24
1.4 RELAÇÃO RISCO/BENEFÍCIO .....	27
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>29</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	29
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	29
<b>3 HIPÓTESES</b> .....	<b>30</b>
<b>4 MÉTODOS</b> .....	<b>31</b>
4.1 DESENHO DE ESTUDO .....	31
4.2 CONTEXTO .....	32
4.2.1 LOCAL DO ESTUDO .....	32
4.2.2 PERÍODO DO ESTUDO .....	32
4.2.3 COLETA DE DADOS .....	33
4.2.3.1 PRIMEIRA ETAPA: ELABORAÇÃO DO ROTEIRO DE INVESTIGAÇÃO .....	33
4.2.3.2 SEGUNDA ETAPA: ADAPTAÇÃO DO ROTEIRO DE INVESTIGAÇÃO .....	34
4.2.3.3 TERCEIRA ETAPA: MONITORAMENTO DIÁRIO DO PACIENTE EXPOSTO OU NÃO EXPOSTO AO OMEPRAZOL .....	34
4.3 PARTICIPANTES .....	36
4.3.1 UNIVERSO DA PESQUISA .....	36
4.4 TAMANHO DO ESTUDO .....	36
4.4.1 AMOSTRA .....	36
4.5 VARIÁVEIS .....	38
4.6 FONTES DE DADOS/ MENSURAÇÃO .....	38
4.7 VIÉS .....	44
4.8 ANÁLISES E MÉTODOS ESTATÍSTICO .....	45
4.9 ASPECTOS ÉTICOS .....	47
4.9.1 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....	47
4.9.2 REGISTRO NO <i>CLINICAL TRIALS</i> .....	48
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>49</b>
5.1 RESULTADOS PILOTO .....	49
5.2 ADAPTAÇÃO DO ROTEIRO DE INVESTIGAÇÃO .....	54
5.3 MONITORAMENTO DOS PACIENTES .....	56
5.4 AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO MONITORAMENTO .....	67
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>68</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	<b>75</b>

<b>APOIO E FINANCIAMENTO</b> .....	<b>75</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>76</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>90</b>
APÊNDICE A – ROTEIRO DE INVESTIGAÇÃO .....	90
APÊNDICE B – PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO DO MONITORAMENTO PARA AVALIAÇÃO DO RISCO-BENEFÍCIO DO OMEPRAZOL. ....	95
APÊNDICE C – CAUSAS PRINCIPAIS DE INTERNAÇÃO DOS PACIENTES MONITORADOS DE ACORDO COM AS CATEGORIAS DO CID (N=96). AMÉRICO BRASILIENSE. AGOSTO A OUTUBRO DE 2013.....	120
APÊNDICE D – CAUSAS PRINCIPAIS DE INTERNAÇÃO DOS PACIENTES MONITORADOS DE ACORDO COM AS CATEGORIAS DO CID (N=427). AMÉRICO BRASILIENSE. AGOSTO A OUTUBRO DE 2013 E DEZEMBRO DE 2013 A MAIO DE 2014.....	121
APÊNDICE E – LISTA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS.....	122
APÊNDICE F – LISTA DE INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS. ....	135
APÊNDICE G – USO DE MEDICAMENTOS NÃO REGISTRADOS UTILIZADOS PELOS PACIENTES INTERNADOS NO HOSPITAL ESTADUAL AMÉRICO BRASILIENSE. AGOSTO A OUTUBRO DE 2013. ....	140
APÊNDICE H – USO DE MEDICAMENTOS NÃO REGISTRADOS UTILIZADOS PELOS PACIENTES INTERNADOS NO HOSPITAL ESTADUAL AMÉRICO BRASILIENSE. AGOSTO A OUTUBRO DE 2013 E DEZEMBRO DE 2013 E MAIO DE 2014.....	141
<b>ANEXOS</b> .....	<b>143</b>
ANEXO A – ALGORITMO INTROSPECÇÃO GLOBAL (WHO, 2009). ....	143
ANEXO B – ÍNDICE DO NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION (NCC MERP) PARA CARACTERIZAÇÃO DOS ERROS DE MEDICAÇÃO (NCC MERP, 2001). ....	144
ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – PLATAFORMA BRASIL. ....	145
ANEXO D – CARTA DE APROVAÇÃO DO ESTUDO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	147
ANEXO E – REGISTRO NO <i>CLINICAL TRIALS</i> . ....	148
ANEXO F – CARTA DE AUTORIZAÇÃO DA REALIZAÇÃO DO ESTUDO NO HOSPITAL ESTADUAL AMÉRICO BRASILIENSE. ....	149

## 1 INTRODUÇÃO

A prescrição do uso não indicado (*off-label*) de inibidor de bomba de prótons (IBP) varia entre 35,3% (54/153) a 77,6% (294/384) (SÁNCHEZ-CUÉN et al., 2013; RUÍZ-ANTORÁN et al., 2013; VAN VLIET et al., 2008; AMEIJERAS et al., 2007) podendo aumentar a incidência de reação adversa ao medicamento (RAM) com a utilização *off-label*, devido à falta de testes clínicos que comprovem a eficácia e a segurança nestas condições, comprometendo, assim, a segurança do paciente (JONVILLE-BÉRA et al., 2005).

A frequência e amplitude do uso de medicamentos que atuam no sistema gástrico têm aumentado na população, observando um aumento excessivo de indicação de IBP tanto no ambiente hospitalar quanto ambulatorial (PHAM et al., 2006). Entre os transtornos mais comuns, citamos o tratamento de úlcera duodenal, úlcera gástrica e até mesmo ultimamente indicada para prevenir as reações adversas devido a administração de vários medicamentos (SÃO PAULO, 2009<sup>1</sup>). Esta última indicação é comum, sendo uma prescrição duvidosa de IBP, pois é indicação não aprovada na bula do medicamento (AMEIJERAS et al., 2007; PHAM et al., 2006).

Segundo Mastroianni et al. (2009) verificaram que o uso do omeprazol foi o medicamento mais relacionado com a admissão hospitalar devido RAM, sendo os sinais e sintomas relacionados com: broncoespasmo, fraqueza muscular, dores musculares, vômito, distúrbios gastrintestinais, pneumonia. Tais RAM talvez possam ser explicadas devido ao uso abusivo ou prescrição irracional de omeprazol (AMEIJERAS et al., 2007; TALLEY, 2009; PALAZÓN, MORENO, 2011).

Após uma revisão na literatura, foram encontrados alguns estudos que demonstram os riscos do uso do omeprazol associados com alguns eventos adversos como: alterações proliferativas gástricas (MENEGASSI et al., 2010); aumento do risco de asma concomitante ao refluxo gastroesofágico (HARDING et al., 1996); aumento do risco de infecção por *Clostridium difficile* (STEVENS et al., 2011; LINSKY et al., 2010; CADLE et al., 2007); aumento das concentrações de

---

<sup>1</sup> SÃO PAULO. Secretária Municipal da Saúde de São Paulo. Coordenação da Atenção Básica. Área Técnica de Assistência Farmacêutica. Centro de Informação sobre Medicamentos. Alerta Terapêutico: Uso Racional de Omeprazol. [elaborado por] NAKANO, L.S.Y.; ALCÂNTARA, J.R. São Paulo, junho de 2009. Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/assistenciafarmaceutica/omeprazol.pdf>. Acesso em: 31 mar. 2013.

creatinina e ureia acarretando nefrite intersticial aguda (HÄRMARK et al., 2007; ADRAC, 2003; MYERS et al., 2001); aumento das concentrações de creatinina e ureia (ADRAC, 2003); risco de doença celíaca (LEBWOHL et al.; 2014); esteatorreia de fibrose cística (PROESMANS; BOECK, 2003); fratura com a redução da absorção de cálcio (SORIANO et al, 2014; FRASER et al., 2013; KHALILI et al., 2007); ginecomastia (CARVAJAL et al., 2007); hipomagnesemia (RODRÍGUEZ et al., 2013); hiponatremia (BUON et al., 2013; BAHAT, 2014); peritonite bacteriana espontânea (BAJAJ et al.; 2009); pneumonia (GARCÍA RODRÍGUEZ, 2009); reações anafiláticas ao omeprazol (RAMIREZ et al., 2012; LOBERA et al., 2009); diminuição da absorção da vitamina B<sub>12</sub> (LAM et al., 2013).

No entanto, outros artigos não encontraram associação entre o uso do omeprazol e a ocorrência de alguns eventos adversos, podendo ser considerados eventos raros, como: adenoma de colón (SINGH et al., 2007); asma (STORDAL et al., 2005); fratura (ROUX et al., 2012); hipomagnesemia (KOULOURIDIS et al., 2013; FAULHABER et al., 2013).

Mesmo assim, os IBP são amplamente administrados e são, na maioria das vezes, efetivos e seguros (FAULHABER et al., 2013; THOMSON et al., 2010; BLUME et al., 2006). Todavia, não foi avaliado o risco e o benefício do uso profilático do omeprazol, considerando o uso aprovado e o uso não aprovado, e as consequências para a segurança do paciente.

Assim como em todas as terapias medicamentosas, para que os medicamentos sejam efetivos e seguros, é indicado usar os IBP apenas quando prescrito com indicações aprovadas, e reavaliar o uso crônico quando houver necessidade para garantir a segurança do paciente (THOMSON et al., 2010). No entanto, alguns autores demonstraram os motivos que justificaram as prescrições do uso não aprovado do omeprazol: profilaxia de corticoides; polimedicação; profilaxia de úlcera de estresse; confirmação endoscópica da doença ulcerosa; hemorragia digestiva alta; metaplasia intestinal; dispepsia não úlcera; baixas doses de anti-inflamatórios não esteroides (AINE) ou uso esporádico; gastrite de superfície média; polimedicação sem AINE; e prescrições sem diagnóstico (SÁNCHEZ-CUÉN et al., 2013; AMEIJERAS et al., 2007; SÃO PAULO, 2009<sup>1</sup>; PHAM et al., 2006).

Alguns eventos adversos a medicamentos (EAM), na maioria dos casos, parecem ser reversíveis com a remoção do uso do medicamento suspeito, no entanto, podem afetar grande número de usuários de IBP (CARVAJAL et al., 2007). Considerando a ampla prescrição de IBP durante longos períodos de tempo, os profissionais de saúde devem estar atentos aos potenciais RAM para promover a segurança do paciente (VAN VLIET et al., 2008; CARVAJAL et al., 2007).

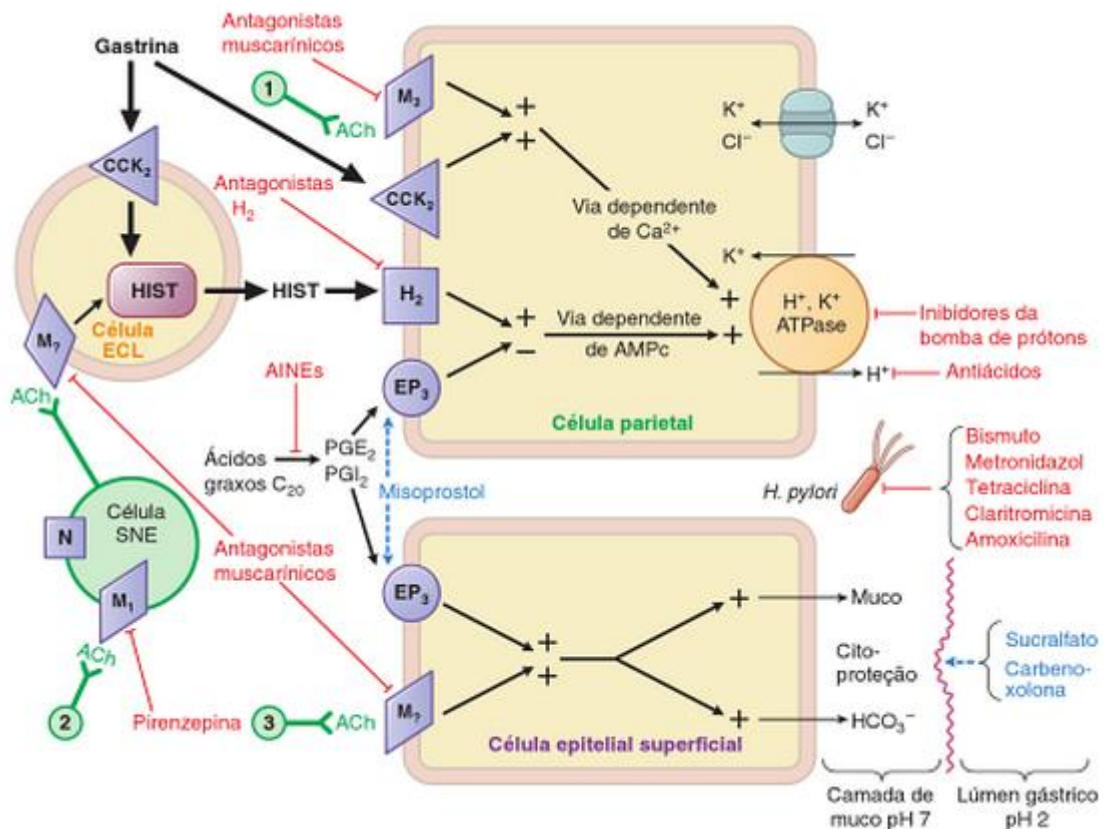
### **1.1 Características farmacológicas**

O omeprazol atua por inibição da enzima localizada especificamente na célula parietal do estômago ( $H^+ K^+$  ATPase), responsável pela formação de ácido gástrico no final da etapa do mecanismo (HORN, 2000). Essa atividade farmacológica, sendo dose/dependente, inibe o processo terminal da produção do ácido no estômago, possibilitando, desta forma, independente do estímulo, uma inibição ativa da secreção ácida basal e da estimulada (ANVISA, 2009<sup>2</sup>). O omeprazol age nas células parietais, não exercendo atividade nos receptores de acetilcolina e histamina (Figura 1) (HORN, 2000; ANVISA, 2009<sup>2</sup>).

---

<sup>2</sup> ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. PEPRAZOL: omeprazol. Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125. MS nº: 1.0033.0097. São Paulo. Libbs Farmacêutica Ltda, 2009. Bula de medicamento. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/default.asp> . Acesso em: 19 fev. 2013.

**Figura 1** – Agentes utilizados para supressão da produção do ácido gástrico.



**Fonte:** HOOGERWERF, W.A.; PASRICHA, P.J. Agentes usados para o controle da acidez gástrica e no tratamento de úlceras pépticas e da doença do refluxo gastroesofágico. In: BRUNTON, L. L. et al (Edt.). **Goodman & Gilman manual de farmacologia e terapêutica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

**Nota:** extraído de HOOGERWERF e PASRICHA (2012): “Regulação fisiológica e farmacológica das secreções gástricas: a base para o tratamento da doença ulcerosa péptica. Esta figura esquemática mostra as interações entre uma célula endócrina que secreta histamina [célula semelhante às células enterocromafins (ECL)], uma célula secretora de ácido (célula parietal) e uma célula que secreta os fatores citoprotetores, muco e bicarbonato (célula epitelial superficial). As vias fisiológicas estão em negrito e podem ser estimuladas (+) ou inibidas (-). Os agonistas fisiológicos estimulam os receptores transmembrana: receptores muscarínicos (M) e nicotínicos (N) para a acetilcolina (ACh); CCK<sub>2</sub>, receptor de gastrina (e colecistocinina); receptor H<sub>2</sub> da histamina (HIST); receptor EP<sub>3</sub> da prostaglandina E2. As ações dos fármacos estão indicadas por linhas tracejadas. Um X indica um ponto de antagonismo farmacológico. Uma linha tracejada e uma seta cinza-clara indicam uma ação do fármaco que mimetiza ou potencializa uma via fisiológica. Os fármacos usados atualmente no tratamento da doença ulcerosa péptica. Os AINE são fármacos anti-inflamatórios não esteroides tais como o ácido acetilsalicílico e são ulcerogênicos. 1 e 3 indicam possível absorção pelas fibras pós-ganglionares colinérgicas, 2 mostra entrada neural do nervo vago” (HOOGERWERF e PASRICHA, 2012).

Uma das indicações do uso do omeprazol é a proteção da mucosa gástrica contra eventos adversos causados por AINE, que podem causar úlcera péptica e sangramentos (BRUNTON, L. L. et al., 2012). A úlcera é causada devido à inibição da produção de prostaglandinas (PG) pela mucosa ( $PGE_2$  e  $PGI_2$ ). A síntese de PG, em maior parcela, acontece por intermédio da ciclo-oxigenase 1 (COX-1) expressa constitutivamente, porém a COX-2, que pode ser induzida rapidamente, também participa de modo significativo na síntese de prostaglandinas protetoras da mucosa. Portanto, a inibição da COX-1 e da COX-2 causada pelos AINE colaboram para gerar a úlcera na mucosa. As PG provindas da COX-2 são expressamente fundamentais na regeneração da lesão da mucosa (WALACE, 2008).

Um dos maiores problemas do uso contínuo dos AINES está na sua toxicidade gastrointestinal, que pode desencadear eventos adversos desde a dispepsia até graves complicações como: perfuração da úlcera e hemorragia digestiva alta (CUEVAS et al., 2008). Devido a essas RAM, esses medicamentos representam uma importante causa de morbidade/mortalidade e estimou-se que há cerca de 15,3 mortes por 100.000 usuários de AINE (CUEVAS et al., 2008).

Para realizar o monitoramento dos pacientes, alguns parâmetros farmacocinéticos (Quadro 1) são relevantes, como a meia vida de eliminação. Este parâmetro permite calcular o período mínimo de *washout* de sete meias vidas e relacioná-lo com o fim de potenciais EAM ao omeprazol (BRASIL, 2006).

Quadro 1 – Parâmetros farmacocinéticos do omeprazol.

Parâmetros	Descrição
<b>Absorção</b>	<p>–A biodisponibilidade oral é cerca de 30% a 40%. Após doses orais de 20 mg a 40 mg, a biodisponibilidade absoluta é de 30%-40% (comparada à administração intravenosa), sendo que essa porcentagem aumenta após administrações repetidas em cerca de 65% do estado de equilíbrio. O baixo grau de biodisponibilidade é principalmente devido ao metabolismo pré-sistêmico. A biodisponibilidade do omeprazol está aumentada em cerca de 100% comparada às doses intravenosas em pacientes com doenças hepáticas crônicas. A biodisponibilidade do omeprazol é maior em pacientes mais velhos comparados aos pacientes mais jovens. E, em pacientes com síndrome Zollinger-Ellinson (68%), não foi significativamente diferente de pacientes sadios mais velhos (79%) ou mais jovens (54%). A disponibilidade média sistêmica do omeprazol oral em pacientes com insuficiência renal crônica (<i>clearance</i> de creatinina de 10-62 mL/min/1,43 m<sup>2</sup>) foi de 70%. A presença de alimento afeta o nível, mas não a extensão da absorção” (ANVISA, 2009<sup>2</sup>).</p>
<b>Distribuição</b>	<p>—Ataxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 95%-96%. O fármaco se liga principalmente à albumina sérica e à glicoproteína alfa-1-ácida. A ligação proteica média (95,2%) do omeprazol em pacientes com insuficiência renal crônica (<i>clearance</i> de creatinina de 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a 62 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) não foi significativamente diferente de voluntários sadios. O volume de distribuição é de 0,34 L/kg a 0,37 L/kg, sendo menor em idosos do que em pacientes mais jovens. De acordo com estudo realizado, o volume de distribuição de 0,24 L/kg foi relatado em pacientes mais velhos comparados aos 0,34 L/kg a 0,37 L/kg dos pacientes mais jovens” (ANVISA, 2009<sup>2</sup>).</p>
<b>Metabolismo</b>	<p>–Após administração de omeprazol radiomarcado (intravenoso e oral), 60% da radioatividade total foi recuperada na urina durante as primeiras seis horas. Durante os quatro dias seguintes, 75% a 78% da dose administrada foi recuperada na urina e 18% a 19% nas fezes. Quantidades insignificantes do fármaco inalterado foram eliminadas via renal ou pelas fezes. Nas doses terapêuticas, o omeprazol não se apresentou como indutor enzimático dos citocromos da subfamília do P450 (CYP) isorforme S-mefenitoína hidroxilase também conhecido como CYP 2C19.</p> <p>Muitos pacientes com deficiência nesse sistema enzimático serão metabolizadores lentos do omeprazol, podendo alcançar concentrações plasmáticas cinco ou mais vezes mais altas do que os pacientes com a enzima normal. Em pacientes idosos, o <i>clearance</i> plasmático do omeprazol está diminuído e a curva da concentração plasmática <i>versus</i> tempo está aumentada em comparação aos indivíduos jovens sadios. Alterações nesses parâmetros farmacocinéticos são próprias da redução do metabolismo secundário pela diminuição do fluxo e do volume sanguíneo hepático. Os metabólitos detectados hidroxioimeprazol, sulfonomeprazol e sulfetomeprazol são inativos” (ANVISA, 2009<sup>2</sup>).</p>
<b>Eliminação</b>	<p>–A excreção do omeprazol é predominantemente renal (77%). Após administração de uma dose única oral de solução de omeprazol, uma pequena quantidade do fármaco inalterado foi eliminada via renal. A maior parte da dose (77%) é excretada na urina na forma de seis ou mais metabólitos. A quantidade remanescente da dose foi excretada nas fezes. O <i>clearance</i> corpóreo total é de cerca de 500 mL/min a 600 mL/min, diminuindo para 70 mL/min em pacientes com doença hepática crônica e para 250 mL/min em pacientes geriátricos. A meia-vida de eliminação é cerca de meia a uma hora e aumenta para quase três horas em pacientes com doença hepática crônica. A meia-vida plasmática média em pacientes com insuficiência renal crônica (<i>clearance</i> de creatinina de 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a 62 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) é de 0,6 hora, não sendo significativamente diferente de voluntários sadios. Essa meia-vida é significativamente mais longa em pacientes sadios, mas não em indivíduos mais velhos”(ANVISA, 2009<sup>2</sup>).</p>

Fonte: ANVISA, 2009<sup>2</sup>; Micromedex, 2013<sup>3</sup>

## 1.2 Benefícios do uso de omeprazol

Foi aprovada a eficácia do tratamento com omeprazol [“a capacidade de um medicamento de produzir os efeitos benéficos pretendidos em um indivíduo de uma determinada população, em condições ideais de uso” (BRASIL, 2009)] pela primeira vez em 1989, sendo o IBP disponível mais tempo no mercado (BLUME et al., 2006).

Após o medicamento ter sido registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), foi realizada a renovação do registro de omeprazol garantindo sua:

- Efetividade: “a capacidade de um medicamento de produzir os efeitos benéficos pretendidos em um indivíduo de uma determinada população, em condições reais de uso” (BRASIL, 2009);
- Segurança: “evitar lesões e danos nos pacientes decorrentes do cuidado, que tem como objetivo ajudá-los” (BRASIL, 2014);
- Qualidade: “medidas que satisfaçam às normas de atividade, pureza, eficácia e inocuidade de cada lote de medicamentos e demais produtos” (BRASIL, 1977).

A última aprovação do registro do omeprazol garantiu as indicações aprovadas (Quadro 2).

---

<sup>3</sup> MICROMEDEX Healthcare Series. Base de referência que contém informações sobre medicamentos, etiologia, patologia, epidemiologia, diagnóstico, tratamento, educação do paciente, referências bibliográficas e literatura relacionada. 2013. Disponível em: <http://www-thomsonhccom.ez67.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/>. Acesso em : 19 fev. 2013.

**Quadro 2** – Indicações aprovadas do omeprazol.

<b>INDICAÇÃO APROVADA</b>	
<b>USO NÃO PROFILÁTICO</b>	Tratamento das úlceras pépticas benignas
	Tratamento de erradicação do <i>Helicobacter pylori</i> em esquemas de terapia múltipla
<b>USO PROFILÁTICO</b>	Condições hipersecretórias gástricas patológicas
	Esofagite de refluxo
	Prevenção de recidivas de úlceras gástricas ou duodenais
	Proteção da mucosa gástrica contra danos causados por anti-inflamatórios não esteroides
	Síndrome de Zollinger-Ellison

Fonte: BRASIL, 2010; FDA, 2014<sup>4</sup>; ANVISA, 2009<sup>2</sup>

Em usuários de AINE, o omeprazol possui eficácia semelhante ao uso do medicamento ranitidina em dose dupla na prevenção de úlceras gástricas e duodenais (BRASIL, 2010; FDA, 2014<sup>4</sup>; ANVISA, 2009<sup>2</sup>).

O omeprazol e outros IBP são avaliados como mais eficazes que cimetidina ou ranitidina (antagonista do receptor H<sub>2</sub> da histamina) para reduzir os sintomas e diminuir o tempo de cicatrização de úlcera gástrica ou duodenal (CHIBA et al., 1997; DAMMANN, 1997; CHEER et al., 2003 citado por WEDEMEYER e BLUME, 2014).

Os IBP possuem eficácias semelhantes em indicações, sempre que utilizarem as doses equivalentes (Tabela 1) (HORN, 2000; FORCADA et al., 2014), embora as diferenças entre os IBP devam ser consideradas na escolha de um de tratamento e uso de medicamentos concomitantes (HORN, 2000).

**Tabela 1** – Doses equivalentes dos inibidores de bomba de prótons.

omeprazol	pantoprazol	esomeprazol	lansoprazol
10 mg	20 mg	10 mg	15 mg
20 mg	40 mg	20 mg	30 mg
40 mg	80 mg	40 mg	60 mg

Fonte: FORCADA et al., 2014

<sup>4</sup> FDA. U.S. Food and Drug Administration. Prilosec®. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails> Acesso em : 31 dez. 2014.

### 1.3 Riscos do uso de omeprazol

Atualmente, o uso de omeprazol é muito difundido, principalmente no uso profilático não aprovado (Quadro 3). Por isso, torna-se relevante a avaliação do risco, ou seja, avaliar a “probabilidade de um incidente ocorrer” (BRASIL, 2014) para evitar potenciais danos ao paciente [“comprometimento da estrutura ou função do corpo e/ou qualquer efeito dele oriundo, incluindo-se doenças, lesão, sofrimento, morte, incapacidade ou disfunção, podendo, assim, ser físico, social ou psicológico” (BRASIL, 2014)].

Considera-se uso não aprovado de medicamentos as situações que inclui o uso não indicado na bula (*off-label*) e o uso de medicamentos não registrado (BRASIL, 2009).

O uso não indicado na bula (*off-label*) compreende todas as formas farmacêuticas de uso de um medicamento aprovado para administração na população destinada, mas a situação de uso é diferente da bula aprovada pela Anvisa, como diferenças na dosagem ou posologias não aprovadas, via de administração diferente da registrada, as faixa etária/peso contrário do teste do medicamento, uso em morbidades não estudadas e outras indicações não testadas e aprovadas para o medicamento (BRASIL, 2009; CONROY, 2002).

O uso de medicamentos não registrados incluem aqueles medicamentos cuja formulação foi modificada, por meio de adequações posológicas, preparações extemporâneas de derivação e transformações da especialidade farmacêutica; os medicamentos utilizados anteriormente à concessão do registro ou importados sem registro na Anvisa (BRASIL, 2009; BRASIL, 2007; CONROY, 2002).

O uso não aprovado do medicamento é realizado por conta e risco do profissional de saúde e, ocasionalmente, pode ser considerado com um erro de medicação (EM). Em algumas particularidades, observa-se o uso não aprovado no Brasil, mas em órgãos regulamentadores de outros países, já se encontram certas indicações clínicas aprovadas no registro do medicamento. Portanto, o uso não aprovado em um determinado país, não implica necessariamente um erro de medicação.

**Quadro 3 – Indicações não aprovadas do omeprazol.**

INDICAÇÃO NÃO APROVADA	AUTOR E ANO
Confirmação endoscópica da doença ulcerosa	SÁNCHEZ-CUÉN et al., 2013
Baixas doses de AINE ou uso esporádico	SÁNCHEZ-CUÉN et al., 2013
Dispepsia não úlcera	SÁNCHEZ-CUÉN et al., 2013
Gastrite de superfície média	SÁNCHEZ-CUÉN et al., 2013
Hemorragia digestiva alta	SÁNCHEZ-CUÉN et al., 2013
Profilaxia de corticoides	AMEIJEIRAS et al., 2007; PHAM et al., 2006
Metaplasia intestinal	SÁNCHEZ-CUÉN et al., 2013
Prescrições sem diagnóstico	SÁNCHEZ-CUÉN et al., 2013
Polimedicação	AMEIJEIRAS et al., 2007; SÃO PAULO, 2009 <sup>10</sup>
Polimedicação sem AINE	SÁNCHEZ-CUÉN et al., 2013
Profilaxia de úlcera de estresse	PHAM et al., 2006

Embora o omeprazol seja considerado seguro (ARREGUI, 2013; MARTÍ-CABRERA et al., 2013), há alguns estudos que associam ou não os eventos adversos devido o uso de IBP (Quadro 4).

**Quadro 4 – Associação ou não do uso do omeprazol com eventos adversos.**

EVENTOS ADVERSOS	Frequência de ocorrência de EAM <sup>1</sup>	ASSOCIAÇÃO COM OMEPRAZOL (Autor e Ano)	NÃO ASSOCIAÇÃO COM OMEPRAZOL (Autor e Ano)
Adenoma de colón	Relatada pós-comercialização*	-	SINGH et al., 2007
Alterações proliferativas gástrica	Relatada pós-comercialização*	MENEGASSI et al., 2010	-
Asma	-	-	STORDAL et al., 2005
Aumento das enzimas hepáticas (alanina, aminotransferase, transaminase-glutâmico-oxalacética-sérica, transpeptidase-gamaglutamil, fosfatase alcalina e bilirrubina).	Reação incomum ( $\geq 0,1\%$ e $<1\%$ )	ANVISA, 2009 <sup>2</sup>	-
Aumento do risco de asma concomitante ao refluxo gastroesofágico	-	HARDING et al, 1996	-
Aumento do risco de infecção por <i>Clostridium difficile</i>	Relatada pós-comercialização*	STEVENS et al., 2011; LINSKY et al., 2010; CADLE et al., 2007.	-

**Quadro 4 – Associação ou não do uso do omeprazol com eventos adversos (continuação).**

EVENTOS ADVERSOS	Frequência de ocorrência de EAM <sup>1</sup>	ASSOCIAÇÃO COM OMEPRAZOL (Autor e Ano)	NÃO ASSOCIAÇÃO COM OMEPRAZOL (Autor e Ano)
Diminuição da absorção de ferro	-	MCCOLL, 2009	KOOP E BACHEM, 1992
Diminuição da absorção da vitamina B <sub>12</sub>	Relatada pós-comercialização*	LAM et al., 2013; ANVISA, 2009 <sup>2</sup>	KOOP E BACHEM, 1992
Esteatorréia de fibrose cística	-	PROESMANS et al., 2003	-
Fratura com a redução da absorção de cálcio	Relatada pós-comercialização*	SORIANO et al, 2014; FRASER et al., 2013; KHALILI et al., 2007.	ROUX et al., 2011
Ginecomastia	Reação rara (≥ 0,01% e <0,1%)	CARVAJAL et al., 2007	-
Hipercalemia	Relatada pós-comercialização*	ANVISA, 2009 <sup>2</sup>	-
Hipomagnesemia	Relatada pós-comercialização*	RODRÍGUEZ et al., 2013; TAMURA et al., 2012	KOULOURIDIS et al., 2014; FAULHABER et al., 2012
Hiponatremia	Reação rara (≥ 0,01% e <0,1%)	BUON et al., 2013; BAHAT, 2014	-
Nefrite intersticial aguda (elevação das concentrações da ureia e / ou da creatinina sérica)	Reação rara (≥ 0,01% e <0,1%)	HÄRMARK et al., 2007; ADRAC, 2003; MYERS et al., 2001.	-
Peritonite bacteriana espontânea		BAJAJ et al.; 2009	-
Pneumonia	Relatada pós-comercialização*	GARCÍA RODRÍGUEZ, 2009	-
Reações anafiláticas ao omeprazol	Reação rara (≥ 0,01% e <0,1%)	RAMIREZ et al., 2012; LOBERA et al., 2009	-
Risco de doença celíaca	-	LEBWOHL et al.; 2014	-

**Nota:** <sup>1</sup> ANVISA, 2009<sup>2</sup>

\* -As reações adversas foram identificadas durante a comercialização de omeprazol. Estas reações foram relatadas espontaneamente por uma população de tamanho desconhecido, portanto não é possível estimar a real frequência ou estabelecer uma relação de causalidade com o medicamento” (ANVISA, 2009<sup>2</sup>).

## 1.4 Relação Risco/Benefício

As agências reguladoras de vigilância sanitária realizam decisões difíceis com relação ao risco/benefício para aprovação do registro de medicamentos novos (GUO et al., 2010; GARRISON JR. et al., 2007). Os colaboradores destas agências necessitam avaliar uma documentação complexa para julgar vários testes, incluindo a eficácia e os ensaios de segurança, dados epidemiológicos, potenciais eventos adversos e necessidade do paciente (GARRISON JR., et al., 2007). Assim, para avaliar um novo tratamento medicamentoso, espera-se que haja equilíbrio entre benefícios e malefício (FERNER, 2013), por isso, recomenda-se o uso de múltiplas abordagens para avaliar o risco/benefício em todas as diferentes indicações e com pacientes de tratamento, a fim de vincular o perfil ao risco/benefício (GUO et al., 2010).

O termo risco refere-se ao um conjunto de probabilidade associado a potenciais eventos adversos a medicamentos, em que possa ocorrer dano à saúde de um paciente (GUO et al., 2010).

A classificação de risco mede a “probabilidade de um incidente ocorrer” que avalia o “evento ou circunstância que poderia ter resultado, ou que resultou, em dano desnecessário ao paciente” (BRASIL, 2014). Para tal, pode ser classificado gravidade de um EAM (BRASIL, 2009), a causalidade da RAM (WHO, 2009), do risco de interação medicamentosa (IM) (LEXI-INTERACT™, 2013)<sup>7</sup> e dano do erro de medicação (NCCMERP, 2001)<sup>14</sup>.

Já o termo benefício é associado a um medicamento quando possui a capacidade de reduzir um evento adverso associado com patologia do paciente, contribuindo para a melhoria do quadro clínico do paciente (GUO et al., 2010). A dimensão dos benefícios é medido principalmente em termos de efetividade terapêutica, ou seja, o tratamento bem sucedido com a condição cujo medicamento é indicado (CURTIN; SCHULZ, 2011). Porém, o “benefício” nem sempre significa a ausência de eventos adversos, assim, a partir de ensaios clínicos, as medições de benefício devem incluir parâmetros de eficácia clinicamente relevantes, como os biomarcadores específicos (GUO et al., 2010).

A avaliação do benefício/risco condiz com o momento da utilização de um medicamento e refere-se à relação do benefício com o risco de um dano à saúde (GUO et al., 2010) . Esta relação benefício/risco do medicamento pode ser melhorada pela implementação de medidas eficazes de Farmacovigilância, a fim de reduzir os riscos aos pacientes, que permitam uma avaliação de informações provenientes de condições reais de uso pelos pacientes (BUON et al., 2013).

As evidências de ensaios clínicos randomizados e dados de farmacoepidemiologia e de farmacovigilância contribuem para avaliação inicial e contínua dos riscos/benefícios de um medicamento ou até mesmo de uma nova indicação (CURTIN; SCHULZ, 2011). Esta relação risco/benefício evidencia-se, principalmente, em uma análise qualitativa de dados quantitativos (CURTIN; SCHULZ, 2011). A partir desta avaliação qualitativa e quantitativa, pode-se identificar os pacientes suscetíveis a determinado risco do medicamento e consequente diminuição da frequência de eventos adversos (FERNER, 2013).

Tais ensaios clínicos referidos podem evidenciar os benefícios e riscos em condições ideais de uso (eficácia), porém em condições reais (efetividade), com o monitoramento diário dos pacientes, essa relação pode se alterar totalmente, especialmente o risco de danos reversíveis e/ou irreversíveis. O conhecimento relativo ao perfil de segurança de um medicamento pode ser alterado durante o tempo, devido à expansão do seu uso com relação às características dos pacientes e pelo número desses expostos (GUO et al., 2010).

Assim, este estudo visou avaliar a segurança e efetividade do uso profilático do omeprazol em pacientes internados, a fim de recomendar protocolos de uso seguro do omeprazol e colaborar com o serviço de gestão de risco do hospital. O estudo, que vem ao encontro ao Programa Nacional de Segurança do Paciente, Portaria nº 529/2013, visa propor e validar protocolos para o uso seguro de produtos em saúde e incentivar estudos e pesquisas relacionadas à segurança do paciente, sistematizando as informações, difundido conhecimento de segurança do paciente e incluindo a temática na discussão da área da saúde (BRASIL, 2013a).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Conhecer as indicações de uso do omeprazol, estimar a ocorrência de EAM, identificar e avaliar o risco de ocorrência de EAM e o benefício através da efetividade do uso profilático de omeprazol, em pacientes internados.

### **2.2 Objetivos específicos**

- a) Descrever as indicações do uso profilático aprovado do omeprazol, bem como do uso profilático não aprovado;
- b) Estimar e comparar a ocorrência de EAM no uso de omeprazol profilático aprovado e não aprovado;
- c) Calcular a razão de chances (O.R.) do uso de omeprazol profilático aprovado e não aprovado em causar diferença na frequência de RAM ou inefetividade terapêutica (IT);
- d) Proposta de rastreador para identificar eventos adversos ao omeprazol aos pacientes expostos;
- e) Avaliar o desempenho do método de monitoramento.

### 3 HIPÓTESES

- a)  $H_0$  (hipótese nula): há uma relação de igualdade entre o risco de ocorrência de EAM e o benefício de uso do omeprazol profilático;
- b)  $H_1$  (hipótese alternativa): há uma diferenciação na relação entre o risco de ocorrência de EAM e o benefício de uso do omeprazol profilático.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Desenho de estudo

Conduziu-se um estudo farmacoepidemiológico do tipo coorte observacional, fundamentado na diretriz *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (STROBE), que possui recomendações para aprimorar a qualidade da descrição de estudos observacionais (VON et al., 2008).

No estudo observacional não há controle da exposição, nem da separação das pessoas em grupos pelo investigador, rastreando apenas os efeitos de uma situação ocorrida e classificadas ou analisadas os grupos de modo comparativos (BLOCH, COUTINHO, 2009).

Estudos de coorte são estudos observacionais em que a condição dos participantes diante à exposição de interesse determina sua seleção para inclusão no estudo e sua classificação em grupos. Estes indivíduos foram monitorados desde o momento da admissão até a alta hospitalar do paciente para avaliar a incidência de evento adverso ou de outro desfecho de interesse (BLOCH, COUTINHO, 2009).

Neste estudo, avaliaram os indivíduos que foram expostos ao uso do omeprazol profilático (aprovado ou não) e os que não foram expostos ao uso de omeprazol, ou seja, um evento independentemente da interferência do observador. Os participantes da pesquisa foram classificados em três grupos, dois expostos (omeprazol de uso profilático aprovado e omeprazol de uso não aprovado) e um não exposto ao uso do omeprazol para comparar o risco e a efetividade desta exposição para identificar um possível fator de prognóstico ou risco.

Os estudos observacionais são mais específicos para identificar os eventos graves e incomuns de intervenções médicas e, na maioria das vezes, fornecem uma recomendação mais específica nos resultados da atividade clínica diária, porque analisam os resultados possivelmente em um contexto-dependente (PAPANIKOLAOU et al., 2006).

## **4.2 Contexto**

### **4.2.1 Local do estudo**

O estudo foi realizado no Hospital Estadual Américo Brasiliense (HEAB) que está inserido na rede estadual de saúde localizado na cidade de Américo Brasiliense - São Paulo. O HEAB atende pacientes de 24 municípios, possui 94 leitos, os quais estão divididos nas seguintes enfermarias: Sala de Estabilização Clínica, Unidade de Terapia Intensiva, Bloco Cirúrgico, Clínica Semi-intensiva, Clínica Médica, Cuidados Paliativos e Moléstias Infeciosas (CNES, 2014). O hospital possui sistema informatizado da prescrição, bem como prontuário eletrônico, nos quais os profissionais da saúde realizam as evoluções clínicas (assistente social, enfermagem, farmacêutico, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, médico, nutricionista, psicólogo e terapeuta ocupacional).

### **4.2.2 Período do Estudo**

O estudo foi conduzido em duas etapas:

- Na primeira etapa, conduziu-se um piloto de agosto a outubro de 2013. Todos os pacientes internados neste período foram acompanhados até a alta hospitalar, correspondendo até novembro 2013.
- Na segunda etapa, realizou-se o acompanhamento dos pacientes hospitalizados, durante seis meses, que compreendeu dezembro de 2013 a maio de 2014. Porém, o monitoramento foi continuado até o período de alta do último paciente incluído no estudo, correspondendo até o mês de julho 2014. Além disso, deve-se considerar que no piloto não houve mudança na coleta de dados, apenas alterações estruturais no formulário de coleta de dados. Desta forma, foram incluídos os pacientes monitorados na primeira etapa.

### **4.2.3 Coleta de dados**

#### **4.2.3.1 Primeira etapa: Elaboração do Roteiro de Investigação**

Foi proposto um instrumento (roteiro de investigação) para coleta de dados (Apêndice A), com o intuito de orientar o monitoramento do paciente e propiciar a coleta das variáveis de interesse nos prontuários eletrônicos (sistema de prescrição eletrônica do HEAB; evoluções clínicas médica, da equipe de enfermagem e da equipe multiprofissional; exames laboratoriais) e, quando necessário, com o próprio paciente. Para tanto, o roteiro foi elaborado em cinco partes:

I – IDENTIFICAÇÃO – compreendeu dados de informação sobre o participante da pesquisa, como nome do paciente (por meio de siglas para garantir o anonimato), registro hospitalar do paciente, sexo, raça, data de nascimento, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), número de identificação do formulário do paciente; identificação do leito; datas da internação e da alta; hora da internação; tempo de internação.

II – ANÁLISE FARMACOTERAPÊUTICA – tratou-se de informações da queixa do paciente no momento da admissão; condições de saúde como causa da internação; histórico do paciente e medicamentos; parâmetros clínicos e dados laboratoriais; tempo de uso e indicação de uso de omeprazol; e preparações extemporâneas de derivação e transformações da especialidade farmacêutica.

III – EVOLUÇÃO CLÍNICA – compreendeu os campos descritivos para registrar os Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM), os tipos de PRM (efetividade, segurança, necessidade) e as intervenções farmacêuticas propostas.

IV – EVENTOS ADVERSOS – foram registrados nos campos discursivos os eventos adversos observados, medicamentos envolvidos nos EAM, causalidade, tipo de EAM e gravidade. Além disso, descrever as interações medicamentosas potenciais ou reais relacionados com o omeprazol e classificá-las de acordo com a gravidade das interações.

V – DESFECHO CLÍNICO – compreendeu a avaliação em múltipla escolha (sim/não) se o medicamento omeprazol foi efetivo e seguro. Caso não tenha sido seguro, o EAM foi grave ou não grave.

#### **4.2.3.2 Segunda etapa: Adaptação do roteiro de investigação**

Nos meses de agosto a outubro de 2013, realizou-se um piloto para adaptar o roteiro de investigação para avaliar o risco-benefício do uso do medicamento, bem como para capacitar o pesquisador envolvido na coleta de dados.

O pesquisador realizou monitoramento diário por meio da leitura da evolução clínica e dos parâmetros clínicos consultados nos prontuários e sistema de prescrição eletrônica, discussões com a equipe de saúde e consulta aos pacientes.

Durante o monitoramento, os pacientes internados foram categorizados em três grupos: aqueles que usaram o omeprazol profilático e aprovado (grupo exposto 1); aqueles que usaram o omeprazol profilático não aprovado (grupo exposto 2); e os pacientes que não usaram o omeprazol (grupo não exposto).

Ademais, foi elaborado um Procedimento Operacional Padrão (POP) denominado “Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol” (Apêndice B), com objetivo de padronizar o método de monitoramento diário do paciente exposto ou não exposto ao omeprazol entre os pesquisadores.

#### **4.2.3.3 Terceira etapa: Monitoramento diário do paciente exposto ou não exposto ao omeprazol**

Após a condução do estudo piloto houve a necessidade de alterar o método de análise dos pacientes, uma vez que se observou que durante a hospitalização, os pacientes poderiam alterar de grupo entre o exposto ao omeprazol profilático e não exposto, ou seja, incorporando ou perdendo membros dos grupos, caracterizando uma população dinâmica (BLOCH, COUTINHO, 2009). A partir deste momento, o paciente poderia ser contabilizado em duas situações diferentes, ou seja, em cada uma destas mudanças de grupo, foi considerada uma hospitalização.

Foi realizado um monitoramento dos hospitalizados em tempo real do momento da admissão até a alta hospitalar para evitar viés de coleta de dados e de confusão de análise. Porém, a avaliação do desfecho clínico, considerando o benefício e o risco do uso profilático do omeprazol, foi avaliada nestes momentos da hospitalização:

- No momento, se houver a inclusão ou retirada do omeprazol profilático da prescrição;
- E no momento da alta deste hospitalizado.

Se o paciente estivesse internado e interrompesse a administração do omeprazol, necessitava-se analisar o desfecho clínico naquele instante para evitar um possível viés, devido o efeito residual (*carryover*) que um tratamento pode persistir. Neste caso, deve considerar no mínimo um intervalo de sete meias vidas (*washout*) para que não tenha efeito residual do fármaco no metabolismo e relacioná-lo com o fim de potenciais EAM ao omeprazol (BRASIL, 2006). Como a meia-vida de eliminação do omeprazol é em torno de 30 minutos a uma hora e aumenta para cerca de três horas em pacientes com doença hepática crônica (ANVISA, 2009<sup>2</sup>), neste estudo foram descartados os valores laboratoriais e EAM durante o período de 24 horas.

Após este momento, foi iniciado o acompanhamento do paciente, ou seja, foi considerada uma nova hospitalização de caso independente do momento anterior. O paciente foi analisado como um paciente do grupo não exposto ou exposto ao omeprazol profilático.

Além disso, foram adicionados outros parâmetros laboratoriais: cálcio, potássio, sódio, transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), ferro sérico e vitamina B<sub>12</sub>, para monitoramento diário de potenciais eventos adversos.

Nesta etapa, o pesquisador contou com o auxílio de dois colaboradores (duas alunas do penúltimo período do curso de Farmácia-Bioquímica da UNESP) previamente treinados de acordo com POP N° 01 - Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol.

## **4.3 Participantes**

### **4.3.1 Universo da pesquisa**

Todos os pacientes internados no HEAB no período de coleta de dados. O tamanho da amostra e duração do monitoramento foi estipulado no período do estudo (NELSON et al., 2012).

## **4.4 Tamanho do estudo**

### **4.4.1 Amostra**

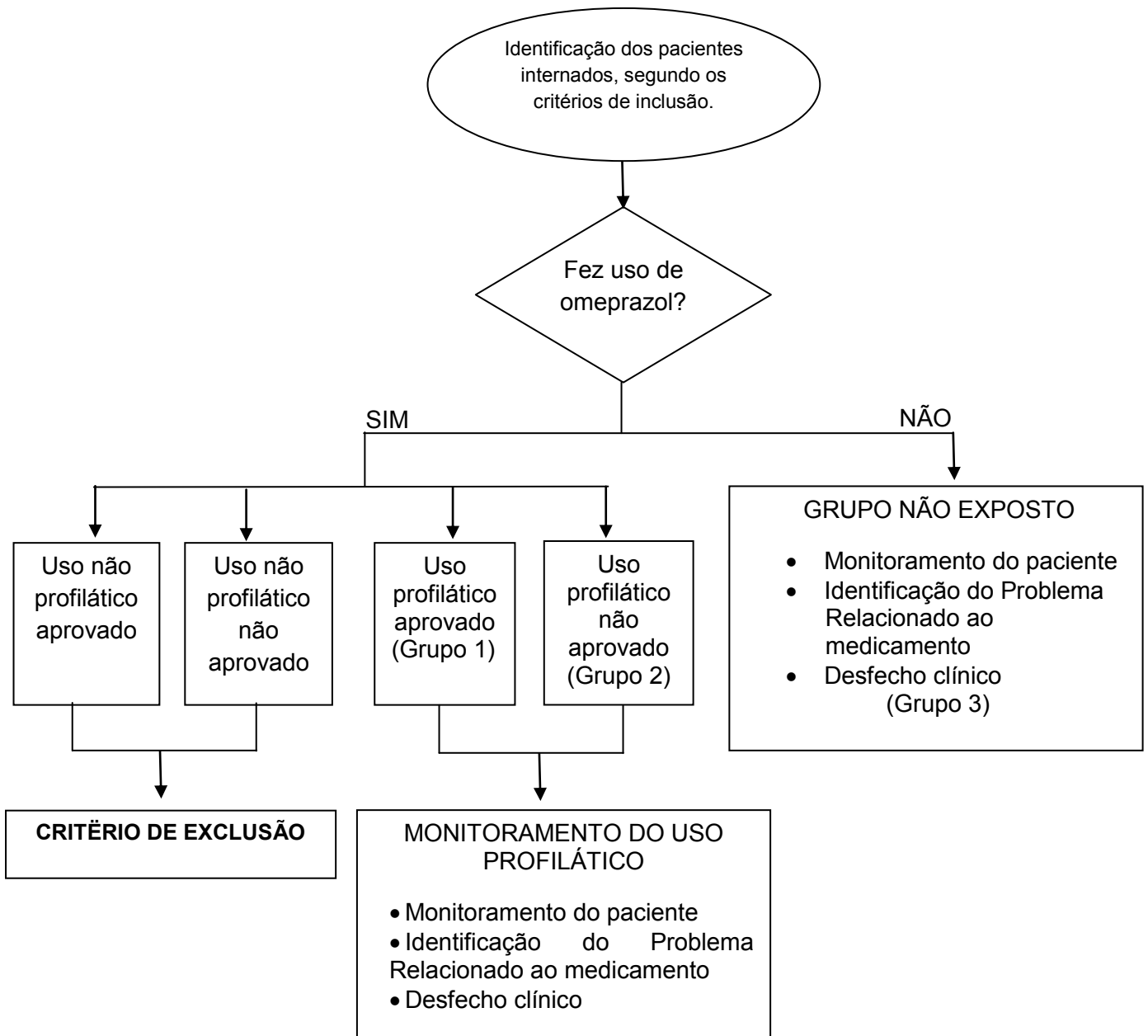
Os critérios de inclusão contemplaram: os pacientes com tempo de internação superior a 24 horas; grupos expostos, apresentar prescrição de omeprazol de uso profilático aprovado (grupo exposto 1) ou de uso profilático não aprovado (grupo exposto 2); grupo não exposto, não apresentar prescrição do omeprazol. Por isso, os pesquisadores buscaram no sistema informatizado os pacientes admitidos no hospital com tempo maior de 24 horas.

Os critérios de exclusão foram considerados: os pacientes incapacitados da comunicação (entubados, desorientados mentalmente, em isolamento); com dados insuficientes e prontuários incompletos e pacientes que fizeram uso não profilático de omeprazol, independente do uso aprovado ou não.

De todas as enfermarias [Sala de Estabilização Clínica, Unidade de Terapia Intensiva, Bloco Cirúrgico, Clínica Semi-intensiva, Clínica Médica, Cuidados Paliativos e Moléstias Infecciosas (CNES, 2014)], foram selecionadas as clínicas de acordo com os critérios de inclusão e exclusão: Clínica Semi-intensiva, Clínica Médica, Cuidados Paliativos e Moléstias Infecciosas. Desta forma, foram monitorados diariamente os pacientes destas clínicas, sendo considerado uma amostra de conveniência.

Caso houvesse algum paciente incluído no estudo de acordo com os critérios de inclusão e depois não houvesse o monitoramento deste paciente por qualquer razão, este seria considerado perda do estudo.

**Figura 2** – Fluxograma da seleção e monitoramento dos grupos.



## 4.5 Variáveis

As variáveis qualitativas nominais de interesse foram:

- Indicação profilática aprovada e profilático não aprovado de omeprazol;
- Início do uso omeprazol antes ou depois da internação;
- Efetivo e não efetivo;
- EAM e não EAM;
- Tipo de EAM;
- Categoria de gravidade de EAM, problemas de segurança, necessidade, ou efetividade dos medicamentos não omeprazol, categoria dos eventos adversos.

As variáveis quantitativas discretas de interesse foram:

- Número de prescrição de medicamentos.

As variáveis quantitativas contínuas de interesse foram:

- Idade;
- IMC;
- Tempo de uso do omeprazol;
- Tempo de internação;
- Parâmetros laboratoriais: concentração sérica do cálcio iônico, creatinina, ferro sérico, magnésio sérico, potássio, sódio, ureia, transaminase glutâmico oxalacética, transaminase glutâmico pirúvica e vitamina B<sub>12</sub>.

## 4.6 Fontes de dados/ Mensuração

O HEAB possui o sistema informatizado denominado Sistemas HCFMRP (Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto) com três ícones: ATHOS (Apoio a Atenção Hospitalar), Prescrição Eletrônica (Prescrição Eletrônica Hospitalar) e SIH (Sistema Integrado de Informação Hospitalar). Estes Sistemas HCFMRP possuem as informações diárias dos pacientes e juntamente com os

relatos dos profissionais de saúde e dos pacientes, foi possível o preenchimento do roteiro de investigação.

No roteiro de investigação, em cada variável de interesse, foram fornecidos a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na mensuração:

## II – ANÁLISE FARMACOTERAPÊUTICA:

- O motivo de internação foi avaliado: Problema de Saúde não tratado ou EAM de acordo com a queixa do paciente.
- Na parte da causa de internação foram descritas as morbidades e comorbidades do paciente segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) (OMS, 2010).
- No campo para acompanhamento diário, os medicamentos poderiam ser classificados de acordo com a necessidade, efetividade e segurança.
- Foi analisado o tempo (em dias) de uso do omeprazol no hospital, se iniciou o uso no hospital ou anteriormente e, quanto tempo o uso deste medicamento fora do hospital.
- Os parâmetros clínicos e dados laboratoriais devem analisar os dados relacionados com potenciais alterações do medicamento. Desta forma, optou-se por avaliar a concentração sérica do cálcio iônico, creatinina, ferro sérico, magnésio sérico, potássio, sódio, ureia, transaminase glutâmico oxalacética, transaminase glutâmico pirúvica e vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina) (Tabela 2). Estas informações foram coletadas diariamente até a alta do paciente ou até um dia após a suspensão do uso do omeprazol, considerando que deve ter, no mínimo, sete meias vidas de eliminação do fármaco para garantir a total depuração do metabólito ativo e evitar o efeito residual (BRASIL, 2006). Os valores dos exames laboratoriais avaliados ao longo da internação do paciente foram analisados diariamente e para avaliação do risco foi realizado a média ou a mediana dos valores coletados.

**Tabela 2 –** Parâmetros laboratoriais monitorados e os seus respectivos intervalos de referências.

<b>Exame laboratorial</b>	<b>Justificativa do biomarcador</b>	<b>Intervalo de referência*</b>
Cálcio iônico (Ca)	Fratura com a redução da absorção de cálcio (SORIANO et al, 2014; FRASER et al., 2013; KHALILI et al., 2007).	1,10 a 1,40 mEq/L <sup>5</sup>
Creatinina	Nefrite intersticial aguda (elevação das concentrações da ureia e / ou da creatinina sérica) (HÄRMARK et al., 2007; ADRAC, 2003; MYERS et al., 2001)	0,5 a 1,2 mg/dL <sup>6</sup>
Ferro sérico (Fe)	Diminuição da absorção do ferro (MCCOLL, 2009)	50 a 170 ug/dL <sup>7</sup>
Magnésio (Mg)	Hipomagnesemia (RODRÍGUEZ et al., 2013)	1,9 a 2,5 mg/dL <sup>8</sup>
Potássio (K)	Hipercalemia (ANVISA, 2009 <sup>2</sup> )	3,8 a 5,5 mEq/L <sup>9</sup>
Sódio (Na)	Hiponatremia (BUON et al., 2013; BAHAT, 2014)	138 a 148 mEq/L <sup>9</sup>
Ureia	Nefrite intersticial aguda (elevação das concentrações da ureia e / ou da creatinina sérica) (HÄRMARK et al., 2007; ADRAC, 2003; MYERS et al., 2001)	15 a 45 mg/dL <sup>10</sup>
Transaminase glutâmico oxalacética (TGO)	Aumento das enzimas hepáticas (ANVISA, 2009 <sup>2</sup> )	10 a 39 U/L <sup>11</sup>

<sup>5</sup> CA ARSENAZO LIQUIFORM. Sistema para a determinação do cálcio em amostras de sangue e urina com reação de ponto final. Ref. 95. MS 10009010076. Lagoa Santa, MG: Labtest Diagnóstica S.A. Revisão: abril, Ref: 180613, 2011. 6p.

<sup>6</sup> CREATININA K. Sistema para a determinação da creatinina em soro, plasma, urina e líquidos amniótico por cinética de dois pontos. Ref. 96. MS 10009010143. Lagoa Santa, MG: Labtest Diagnóstica S.A. Revisão: setembro, Ref: 280113, 2007. 6p.

<sup>7</sup> FE LIQUIFORM. Sistema bi-reagente para a determinação do ferro em amostras de soro por reação de ponto final. Ref. 91. MS 10009010092. Lagoa Santa, MG: Labtest Diagnóstica S.A. Revisão: setembro, Ref: 280113, 2012. 6p.

<sup>8</sup> MAGNESIO. Sistema para a determinação do magnésio em amostras de sangue, urina e líquido por reação de ponto final. Ref. 50. MS 10009010012. Lagoa Santa, MG: Labtest Diagnóstica S.A. Revisão: novembro, Ref: 280113, 2008. 4p.

<sup>9</sup> Fundamentação teórica. Instruções de Utilização. Analisador de Electrólitos 9180, Rev. 5.0. Março 2008.

<sup>10</sup> UREIA UV LIQUIFORM. Sistema enzimático para determinação da ureia no soro, plasma e urina por fotometria em ultravioleta usando cinética de dois pontos (tempo fixo). Ref. 104. MS 10009010020. Lagoa Santa, MG: Labtest Diagnóstica S.A. Revisão: maio, Ref: 050214, 2011. 6p.

<sup>11</sup> AST/GOT LIQUIFORM. Sistema para determinação da Aspartato Amino Transferase (AST) ou Transaminase Glutâmico Oxalacética (GOT) em modo cinético. Ref. 109. MS 10009010018. Lagoa Santa, MG: Labtest Diagnóstica S.A. Revisão: maio, Ref: 180613, 2013. 6p.

**Tabela 2 –** Parâmetros laboratoriais monitorados e os seus respectivos intervalos de referências (continuação).

<b>Exame laboratorial</b>	<b>Justificativa do biomarcador</b>	<b>Intervalo de referência*</b>
Transaminase glutâmico pirúvica (TGP)	Aumento das enzimas hepáticas (ANVISA, 2009 <sup>2</sup> )	10 a 45 U/L <sup>12</sup>
Vitamina B <sub>12</sub> (B <sub>12</sub> )	Diminuição da absorção da vitamina B <sub>12</sub> (LAM et al., 2013)	210 a 980 pg/mL <sup>13</sup>

- Com relação à indicação e o tempo de uso do omeprazol, foi analisado se o omeprazol foi indicado: profilático aprovado; profilático não aprovado; e não profilático.
- Quando houve mudanças nas preparações de dose unitária de medicamentos, foram classificadas em derivação e transformação (BRASIL, 2007).

### III – EVOLUÇÃO CLÍNICA:

- Foram registrados os Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM).
- O monitoramento de cada paciente teve como objetivo identificar, prevenir e solucionar problemas de medicamentos quanto à necessidade, efetividade e segurança por meio de intervenções farmacêuticas, tais como: alterações ou adequações posológicas, substituição terapêutica, quando a equipe em conjunto julgasse necessária (HELPER e STRAND, 1990).

### IV – EVENTOS ADVERSOS:

- Os eventos adversos potenciais e reais foram notificados, segundo a sua natureza RAM, EM, queixa técnica (QT), IT e IM (BRASIL, 2009); e

<sup>12</sup> ALT/GPT LIQUIFORM. Sistema para determinação da Alanina Amino Transferase (ALT) ou Transaminase Glutâmico Pirúvica (GPT) em modo cinético. Ref. 108. MS 10009010029. Lagoa Santa, MG: Labtest Diagnóstica S.A. Revisão: dezembro, Ref: 250509, 2008. 6p.

<sup>13</sup> VITAMINA B12. Laboratório Alvaro – Análises e Pesquisas Clínicas. Código: B12. Material: soro. Sinônimo: Cianocobalamina. Volume: 1,0 mL. Método: Quimioluminêscia. Data da última alteração: 12 set. 2012.

sinalizados se estavam direta ou indiretamente relacionados ao uso do omeprazol ou outros medicamentos.

- Além disso, foi classificada a gravidade dos EAM entre grave ou não grave (BRASIL, 2009). Considerou-se os eventos graves aquelas situações que envolvam óbito, ameaça à vida, hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita, qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento, ou evento clinicamente significativo. Já os eventos não graves indicam qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios de evento adverso grave (BRASIL, 2009).
- O grau de probabilidade da RAM foi classificado segundo a categoria de causalidade (WHO, 2009) (Anexo A).
- Apenas a gravidade dos EM notificados também foi avaliada, segundo a classificação do *The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCCMERP, 2001<sup>14</sup>) (Anexo B).
- Também foram monitoradas as potenciais interações medicamentosas relacionadas com o uso do omeprazol, quando houve resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação do medicamento com outros medicamentos (BRASIL, 2009). A interação medicamentosa pode resultar em um aumento ou diminuição da efetividade terapêutica ou ainda no aparecimento de novos efeitos adversos, assim, quando necessário, realizaram-se intervenções farmacêuticas (BRASIL, 2009). Considerando a variabilidade de medicamentos descritos em diferentes referências de interações medicamentosas, recomenda-se que a análise de interações medicamentosas em mais de duas fontes de informações para que possa ter maior robustez (GUIDONI et al., 2011; KORNBLITH; HEARD, 2010). As fontes utilizadas foram a bula do medicamento (ANVISA, 2009<sup>2</sup>), o Micromedex®<sup>15</sup> e Lexi-Interact™ Online<sup>16</sup>.

---

<sup>14</sup> NCC MERP. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Index for categorizing medication errors, 2001. <http://www.nccmerp.org/merindex.htm>. Acesso em 20 Jul. 2014.

<sup>15</sup> MICROMEDEX Healthcare Series. Base de referência que contém informações sobre medicamentos, etiologia, patologia, epidemiologia, diagnóstico, tratamento, educação do paciente, referências bibliográficas e literatura relacionada.

- A classificação de gravidade destas interações medicamentosas foi avaliada segundo Lexi-Interact™ Online<sup>16</sup>, que classifica em A (nenhuma interação conhecida), B (nenhuma ação é necessária), C (monitorar a terapia), D (considerar modificação na terapia), e X (evite combinação). A possível interação medicamentosa do nível D, X ou interação medicamentosa real, foi repassada para a equipe multiprofissional, principalmente para o médico responsável pelo paciente. Já a possível interação medicamentosa do nível A, B ou C, o pesquisador continuou a monitorar com mais afinco este paciente para verificar se a possível interação não se transforme em real.

V – DESFECHO CLÍNICO – nesta parte foi relatado se o uso do medicamento omeprazol foi efetivo e seguro.

- A efetividade/benefício do omeprazol foi classificada como efetiva quando o uso profilático foi capaz de prevenir a condição clínica que justificou sua prescrição ou indicação na bula (FDA, 2014<sup>4</sup>; ANVISA, 2009<sup>2</sup>), ou seja, o benefício do uso profilático é a não ocorrência do evento/comorbidade que esta prevenindo com o uso do omeprazol. Foi considerado inefetividade terapêutica quando houve a ausência ou a redução da resposta terapêutica esperada de um medicamento, sob as condições de uso prescritas ou indicadas em bula (BRASIL, 2009).
- A segurança foi avaliada em segura quando não houve reação adversa a qualquer medicamento, incluindo o omeprazol.
- A gravidade do EAM foi classificada em grave ou não grave (BRASIL, 2009). O desfecho clínico do risco (seguro) e do benefício (efetivo) de cada paciente foi concluído na sua alta hospitalar, na transferência para outros serviços de saúde ou quando o paciente ainda internado mudou de grupo por iniciar ou terminar o uso de omeprazol.

---

2013. Disponível em: <http://www-thomsonhccom.ez67.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/>. Acesso em : 19 fev. 2013.

<sup>16</sup> Lexi-Interact™ Online. Lexi-Comp's Comprehensive Drug-to-Drug, Drug-to-Herb and Herb-to-Herb Interaction Analysis Program. 2012. [acessado 2013 Fev 19]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/drug-interaction>

Foi proposto, neste estudo, adaptação de rastreadores (parâmetros laboratoriais e a exposição ao omeprazol profilático) baseado no método de e Rozich et al. (2003) para o monitoramento intensivo dos pacientes a fim de aumentar a taxa de detecção de eventos adversos ao omeprazol (Tabela 3).

**Tabela 3** – Rastreados laboratoriais para monitorar potenciais eventos adversos.

<b>Parâmetros laboratoriais</b>	<b>Rastreador</b>
omeprazol	exposto
Sódio	<138 mEq/L
Ureia	>45mg/dL
Creatinina	>1,2 mg/dL
TGO	>39 U/L
TGP	>45 U/L
Magnésio	<1,9 mg/dL
Cálcio	<1,10 mEq/L
Potássio	>5,5 mEq/L
Ferro	<50 ug/dL
Vitamina B <sub>12</sub>	<210 pg/mL
INR	> 4,0

Fonte: adaptado de ROZICH et al. (2003)

#### 4.7 Viés

Uma limitação foi com relação ao número de exames laboratoriais solicitados, uma vez que alguns exames, já descritos na literatura, são fundamentais para avaliar potenciais eventos adversos ao omeprazol. Devido à limitação do número pequeno de exames, não foram analisados os fatores interferentes de cada exame, considerando que não houve controle dos interferentes nem no grupo exposto e não exposto. No entanto, foi realizada uma análise exploratória para verificar os pontos discrepantes (*outliers*) dos valores dos exames laboratoriais. Foram analisados cada *outliers* individualmente de acordo com os dados do paciente e foram retirados os *outliers* que correspondiam definitivamente que a causa fosse a condição de saúde do paciente, do qual alterou o valor do exame laboratorial.

#### 4.8 Análises e métodos estatístico

Os riscos do uso do omeprazol foram analisados pela ocorrência de EAM, que é “qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento” (BRASIL, 2009). O EAM se subdivide em: (a) Reação Adversa a Medicamento (RAM); (b) Erro de Medicação; (c) Queixa Técnica (QT); (d) Uso não aprovado; e (e) Inefetividade Terapêutica (IT) (BRASIL, 2009).

Portanto, para análise do risco (EAM) e o benefício (efetividade) do uso profilático do omeprazol, foi considerada a inefetividade como o não benefício. Mas, caso a inefetividade seja por motivo de um erro medicação ou uma queixa técnica do produto, a mesma será considerada um EAM.

No entanto, para efeito da legislação de farmacovigilância, além destas subdivisões de EAM, considera ainda as notificações dos EAM como: Interação Medicamentosa (IM), intoxicação medicamentosa, e uso abusivo de medicamentos (BRASIL, 2009). Estes podem desencadear um EAM por efeito ou por causa.

Neste estudo, foi utilizada a estatística descritiva para apresentar as frequências simples e relativa dos eventos adversos, quanto à sua natureza e classificação; e as interações medicamentosas observadas dos três grupos estudados.

Os EAM foram apresentados quanto a sua frequência simples e absoluta e a sua natureza (RAM, EM, QT, IT, IM) no grupo exposto ao omeprazol profilático (aprovado ou não aprovado) e no grupo não exposto.

Os desfechos clínicos observados foram a efetividade e não efetividade terapêutica, a presença e a ausência de eventos adversos (EAM). Entre os EAM, foram separados pela gravidade em EAM Não Graves e EAM Graves. Cada um destes será correlacionado diretamente com o grupo não exposto ao omeprazol.

Como a amostra entre os grupos exposto e não exposto teve uma relação 1:3, calculou-se a razão de chances (*Odds Ratio* - OR) para responder quantas vezes é maior ou menor o risco de desenvolver os EAM entre os pacientes expostos omeprazol profilático ao uso aprovado ou não em comparação aos não expostos.

Neste caso, foram considerados apenas EAM do tipo RAM. Os EAM do tipo QT e EM geralmente são por problemas técnicos na fabricação do produto ou matéria prima e os erros de medicação, por sua vez, geralmente são por procedimentos da equipe da saúde. Portanto, considerar estes dois tipos de notificação para o cálculo da razão de chances, poderia ser um viés de confusão.

Nos dados do projeto piloto, necessitou-se realizar a separação em dois grupos, devido ao pequeno número de usuários de omeprazol profilático aprovado para realizar comparação com o grupo não exposto. Desta forma, dividiu-se nos grupos expostos ao omeprazol profilático e outro grupo não expostos. A avaliação da significância de associação entre variáveis categóricas foi obtida pelo teste Qui-quadrado. O teste t de Student ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney foram utilizados na comparação de dois grupos quanto à variável numérica, conforme se tenha provado ou não a homogeneidade de variâncias dos grupos e a normalidade dos resíduos. Essas condições foram julgadas, respectivamente, pelos testes de Levene e de Shapiro-Wilk. Para a aceitação da existência de associação entre variáveis ou de diferença entre grupos, adotou-se o nível de significância de 5%.

Já os dados do estudo, houve a comparação dos três grupos: exposto ao omeprazol profilático com uso aprovado; exposto ao omeprazol profilático com uso não aprovado; e não exposto ao omeprazol. A avaliação da significância de associação entre variáveis categóricas foi obtida também pelo teste Qui-quadrado. Uma análise de variância, complementada pelo teste de Tukey corrigido para tamanhos de amostras diferentes, ou o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, complementado pelo teste de Dunn, foram utilizados na comparação dos três grupos experimentais quanto às variáveis numéricas, conforme se tenha provado ou não a homogeneidade de variâncias dos grupos e a normalidade dos resíduos. Essas condições foram julgadas, respectivamente, pelos testes de Levene e de Shapiro-Wilk. Na presença de amostras grandes (mais de 30 pacientes por grupo), esta metodologia baseada no Teorema Central do Limite pode ser adotada (FARIAS et al., 2003). Para a aceitação da existência de associação entre variáveis ou de diferença entre grupos, adotou-se o nível de significância de 5%.

Os cálculos foram executados em planilhas do Microsoft Excel 2013 e STATISTICA® (data analysis software system), version 8.0, StatSoft, Inc. 2007.

## 4.9 Aspectos Éticos

### 4.9.1 Comitê de Ética em Pesquisa

No primeiro momento, durante agosto a novembro de 2013, foi realizado o projeto piloto, que foi um dos objetivos específicos de um projeto de implantação de um serviço de farmacovigilância hospitalar denominado —Proposta de implantação de um serviço de farmacovigilância no Hospital Estadual Américo Brasiliense”, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com apreciação do Instituto Lauro de Souza Lima sob protocolo E-015A/12 (Anexo D). Adverte-se que os projetos de pesquisas abrangendo seres humanos aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa e emitidos antes da implantação da plataforma Brasil em janeiro de 2012, são legítimos, válidos e respaldados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (BRASIL, 2012<sup>17</sup>; BRASIL, 1996<sup>18</sup>).

Posteriormente, o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Campus de Araraquara - UNESP, com o número do parecer 618.397 (CAAE 28217914.6.0000.5426) (Anexo C), com dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), mediante a anuência da diretoria do hospital para a realização do estudo (Anexo F). A dispensa do TCLE foi a fim de conseguir analisar a hipótese desta pesquisa, com a menor interferência possível tanto dos pacientes, quanto dos profissionais de saúde, evitando, assim, uma interferência na prescrição do omeprazol e não superestimando o número de eventos adversos a medicamentos detectados. Desta forma, a dispensa do TCLE foi a fim de não ter viés nos dados da pesquisa, garantido sempre o sigilo da identidade do paciente, assegurando, assim, sua privacidade e a confidencialidade dos dados.

---

<sup>17</sup> BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n° 466 de 12 de dezembro de 2012. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: fev de 2014.

<sup>18</sup> BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n° 196 de 10 de outubro de 1996. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos. Disponível em: [http://conselho.saude.gov.br/web\\_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.htm](http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.htm). Acesso em: fev de 2014.

Por questão ética do profissional de saúde (pesquisador) e para garantir a segurança do paciente, todos os PRM identificados e potenciais EAM, que eram passíveis de melhorias, foram realizadas intervenções junto com a equipe multidisciplinar para progresso do quadro do paciente.

#### **4.9.2 Registro no *Clinical Trials***

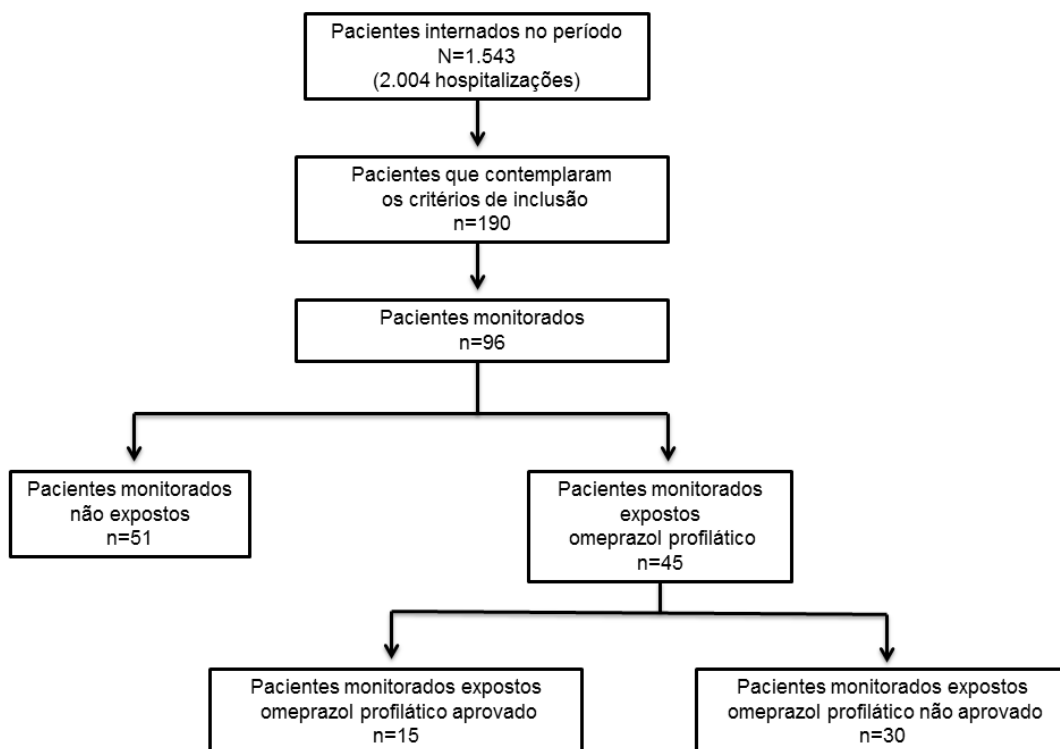
O estudo foi publicado na base de dados *ClinicalTrials.gov*, sob o número NCT02278432 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02278432>) (Anexo E).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Resultados piloto

Durante os meses de agosto a outubro de 2013, foram internados 1.543 pacientes no HEAB, dos quais 476 pacientes utilizaram omeprazol. Realizou-se o monitoramento de 96 pacientes [45 pacientes expostos ao omeprazol profilático (cápsula 20mg, cápsula 40mg ou frasco-ampola injetável 40mg) e 51 pacientes não expostos ao omeprazol] (Figura 3).

**Figura 3** – Fluxograma dos pacientes internados no Hospital Estadual Américo Brasiliense, segundo os critérios de inclusão do estudo piloto (n=96). Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013.



As causas principais de internação dos pacientes monitorados foram das seguintes categorias do CID: doenças do aparelho circulatório (22/96); doenças do aparelho respiratório (16/96); sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte (11/96); doenças do

aparelho geniturinário (8/96); doenças do aparelho digestivo (6/96); doenças da pele e do tecido subcutâneo (6/96); neoplasias (6/96); algumas doenças infecciosas e parasitárias (6/96); doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (4/96); dentre outros (Apêndice C).

Durante a internação, o omeprazol foi o quarto medicamento mais prescrito, seguidos da bromoprida, dipirona e solução fisiológica para os pacientes monitorados (n=96).

Não foi observada associação entre as variáveis e a exposição ou não de omeprazol profilático (Tabela 4), o que foi utilizado como base para o prosseguimento do estudo. Para algumas variáveis não foram possíveis avaliar a associação, pois o número de pacientes em cada categoria foi pequeno.

Mesmo assim, pode-se observar (Tabela 4) que: a indicação do omeprazol profilático não aprovado foi duas vezes maior que o aprovado; a maioria dos pacientes no grupo exposto ao omeprazol foi efetivo e seguro; as frequências de eventos adversos foram semelhantes entre os grupos; e não foram observadas diferenças nos exames laboratoriais entre os grupos (Tabelas 4 e 5).

**Tabela 4 –** Pacientes expostos ao omeprazol profiláticos ou não, de acordo com a variável de interesse no estudo piloto (n=96). Américo Brasileiro. Agosto a outubro de 2013.

Variável	Classificação	Paciente não exposto ao omeprazol	Paciente exposto omeprazol profilático (aprovado ou não)	Valor p <sup>(1)</sup>
		n	n	
	Total	51	45	+
Sexo	Mulher	21	26	0,104
	Homem	30	19	
INDICAÇÃO <sup>(2)</sup>				
Não Aprovada	Neoplasia maligna do estômago		1	+
	Prevenir úlcera relacionada ao estresse causado por internação		1	
	Proteção da m. g. contra antibiótico		6	
	Proteção da m. g. contra antibiótico e corticoide		3	
	Proteção da m. g. contra corticoide		6	
Aprovada	Proteção da m. g. contra polimedicação		13	
	Proteção da m. g. contra AINE		15	
Início do omeprazol (pacientes)	Antes da internação	-	16	+
	Depois da internação	-	29	
Efetivo	Não	-	2	+
	Sim	-	43	
Seguro	Não	-	5	+
	Sim	-	40	
EAM por paciente	Não	43	38	0,986
	Sim	8	7	
Tipo de EAM	EM	2	0	+
	IT	0	2	
	IM	0	1	
	RAM	9	7	
Magnésio	Normal (1,9 a 2,5 mg/dL)	6	5	0,914 <sup>++</sup>
	Inferior <sup>(RAM)</sup>	4	2	
	Superior	0	1	
Creatinina	Normal (0,5 a 1,2 mg/dL)	37	33	0,524 <sup>++</sup>
	Inferior	2	0	
	Superior <sup>(RAM)</sup>	6	10	
Ureia	Normal (15 a 45 U/L)	26	25	0,973 <sup>++</sup>
	Inferior	2	2	
	Superior <sup>(RAM)</sup>	17	16	

**Nota:** m. g. (mucosa gástrica)

<sup>(1)</sup> Valor p do teste  $\chi^2$ : significativo se  $p \leq 0,05$

<sup>(2)</sup> FDA, 2014<sup>4</sup>; ANVISA, 2009<sup>2</sup>

+ Associação não avaliada

\*\* Foi avaliada a associação entre normal e as outras categorias agrupadas.  
 (RAM) Suspeita de Potencial Reação Adversa ao omeprazol  
 EAM – evento adverso a medicamento

Durante o monitoramento, 15 pacientes tiveram 21 EAM, gerando 18 notificações (Tabela 4), sendo que sete RAM foram graves porque estavam relacionadas com aumento no tempo de internação. A taxa de EAM detectada foi 0,21 (21/96) e para 10 dos 21 EAM, o medicamento omeprazol estava presente na prescrição.

Com a análise das prescrições diárias dos pacientes, notou-se o uso não registrado dos medicamentos em 46 casos, sendo que 17 medicamentos sofreram o processo de derivação e 29 transformações para administração da farmacoterapia do paciente (Apêndice G). Uma dosagem do medicamento omeprazol passou por um processo de transformação para mudança de via de administração (omeprazol cápsula 20mg via oral para via sonda naso-esofágica) para atender a necessidade do paciente.

Não se identificou qualquer diferença entre os grupos sem e com omeprazol em relação a todas as variáveis (Tabela 5).

**Tabela 5** – Comparação dos parâmetros entre o grupo controle e o grupo exposto ao omeprazol profilático no estudo piloto (aprovado ou não) (n=96). Américo Brasileiro. Agosto a outubro de 2013.

Variável	não exposto		omeprazol profilático		Valor p
	n	Estat. <sup>(3)</sup>	n	Estat. <sup>(3)</sup>	
Idade (anos)	51	64 (17)	45	65 (14)	0,659 <sup>(1)</sup>
Magnésio (mg/dL)	10	2,0 (0,3)	8	2,0 (0,4)	0,873 <sup>(1)</sup>
Creatinina (mg/dL)	45	0,9 (0,4; 2,0)	43	0,9 (0,5; 5,3)	0,846 <sup>(2)</sup>
Ureia (mg/dL)	45	36,0 (7,0; 117,0)	43	38,0 (3,0; 194,0)	0,592 <sup>(2)</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	14	24,4 (5,6)	22	27,4 (10,8)	0,130 <sup>(1)</sup>
Tempo Internação (dias)	51	8 (2; 79)	45	9 (2; 67)	0,830 <sup>(2)</sup>
Nº prescrições	50	9 (1; 100)	45	12 (1; 67)	0,238 <sup>(2)</sup>
Nº medicamentos	51	12 (4; 36)	45	14 (4; 36)	0,160 <sup>(2)</sup>

**Nota:** <sup>(1)</sup>Valor p do teste t

<sup>(2)</sup>Valor p do teste de Mann-Whitney (significativos se p≤0,05)

<sup>(3)</sup>Estatística: média (desvio padrão) ou mediana (mínimo; máximo)

Neste período, foram solicitados e registrados nos prontuários apenas 18 exames laboratoriais para analisar a concentração sérica de magnésio, os quais não

foram suficientes para avaliar o risco-benefício da utilização profilática, embora a exposição crônica, ressaltando uso contínuo do omeprazol, pode conduzir a grave hipomagnesemia, inferior a 1,9 mg/dL. Os dados demonstraram que não há evidências de associação entre hipomagnesemia e exposição ao omeprazol (Tabela 4 e 5).

Já os parâmetros laboratoriais houve igualdade da concentração sérica de creatinina e de ureia entre os grupos, não havendo associação destes dados (Tabelas 4 e 5).

A avaliação do risco da exposição do omeprazol profilático resultou em 0,7857 (0,2308-2,6745), porém não se pode afirmar que o omeprazol profilático é um fator de proteção, uma vez que o resultado não é significativo (Tabela 6).

**Tabela 6** – Avaliação da segurança do uso profilático de omeprazol, considerando apenas reação adversa ao medicamento nos pacientes do estudo piloto (n=96). Américo Brasileiro. Agosto a outubro de 2013.

	RAM (por paciente)	NÃO RAM (por paciente)	TOTAL
Exposto ao omeprazol profilático	5	40	45
Não exposto	7	44	51
<b>TOTAL</b>	12	84	96

**Nota:** RAM - reação adversa a medicamento

Dentre os 45 pacientes expostos ao omeprazol profilático, cinco pacientes apresentaram seis EAM (RAM + IT), sendo que não foi efetivo em dois pacientes usuários de omeprazol não aprovado (Tabela 7).

**Tabela 7** – Frequência do risco x benefício do uso profilático de omeprazol do estudo piloto (n=45). Américo Brasileiro. Agosto a Outubro de 2013.

	EFETIVO	INEFETIVO	TOTAL
RAM	5	1	6
NÃO RAM	38	1	39
<b>TOTAL</b>	43	2	45

**Nota:** RAM - reação adversa a medicamento

Foram identificados quatro em 40 potenciais interações medicamentosas de níveis D e X, sendo que três destas foram relacionadas ao medicamento clopidogrel, necessitando uma monitoração mais intensiva para que evitasse uma interação real (Tabela 8).

**Tabela 8** – Frequências das potenciais interações com omeprazol profilático do estudo piloto (n=40). Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013.

<b>Medicamento</b>	<b>n</b>	<b>Risco interação</b>
clopidogrel	3	X
carbamazepina	1	D
carvedilol	5	C
sinvastatina	5	C
losartana	5	C
clonazepam	5	C
varfarina	4	C
diazepam	4	C
midazolam	1	C
fenorbarbital	1	C
digoxina	4	B
claritromicina	2	B
<b>TOTAL</b>	<b>40</b>	

**Nota:** A gravidade das interações medicamentosas foi classificada em: A (nenhuma interação conhecida), B (nenhuma ação é necessária), C (monitorar a terapia), D (considerar modificação na terapia), e X (evite combinação), segundo Lexi-Interact™ Online<sup>16</sup>.

## 5.2 Adaptação do roteiro de investigação

Durante o estudo piloto, o roteiro sofreu algumas modificações de organização e estrutura das informações para de facilitar o preenchimento e a visibilidade dos dados.

Foi acrescentado um campo de identificação numérica do roteiro, porque cada paciente, desde o momento da inclusão no estudo até a sua alta, era monitorado, e os seus dados preenchidos no mesmo roteiro. Tal informação permitiu a rastreabilidade da documentação.

Incluiu-se o campo data de monitoramento para rastrear os dias de acompanhamento deste paciente, facilitando a identificação diária do monitoramento.

Na parte da Identificação, foi adicionado apenas o item Clínica, com os nomes das clínicas (Clínica Semi-intensiva, Clínica Médica, Cuidados Paliativos e Moléstias Infeciosas) para apenas assinalar o nome da clínica de internação referente ao paciente e desta forma facilitar a busca por este paciente.

Na parte de análise farmacoterapêutica, foram separadas as informações sobre a condição de saúde e a farmacoterapia do paciente, o que facilitou a análise de causalidade entre o problema de saúde e o EAM identificado, ou ainda para avaliar se o evento adverso observado podia ser explicado pelo problema de saúde.

As informações farmacoterapêuticas foram desmembradas em: medicamento, forma farmacêutica, dosagem, dose, via, posologia, a fim de identificar algum erro de medicação e/ou identificar alguma adequação posologia (derivação, transformação ou uso de forma farmacêutica não aprovada). Há ainda a inclusão das datas de início e término de cada medicamento e o número da prescrição para rastreabilidade das informações.

Já no que se refere à evolução clínica, incluíram-se os intervalos de referência de cada exame bioquímico e espaços para registrá-los diariamente, quando necessário.

Enfim, o estudo piloto permitiu treinamento do pesquisador e adequação do método, do qual definiu:

- A mudança na análise de pacientes internados, que alteravam de grupos devido à exposição ou não ao omeprazol, podendo um paciente internado corresponder mais de uma hospitalização, caracterizando uma população dinâmica;
- Para acompanhar outros potenciais eventos adversos do omeprazol, foram adicionados outros exames laboratoriais: concentração sérica do cálcio iônico, ferro sérico, potássio, sódio, transaminase glutâmico oxalacética, transaminase glutâmico pirúvica e vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina);
- Selecionou as clínicas de atuação (Clínica Semi-intensiva, Clínica Médica, Cuidados Paliativos e Moléstias Infeciosas);

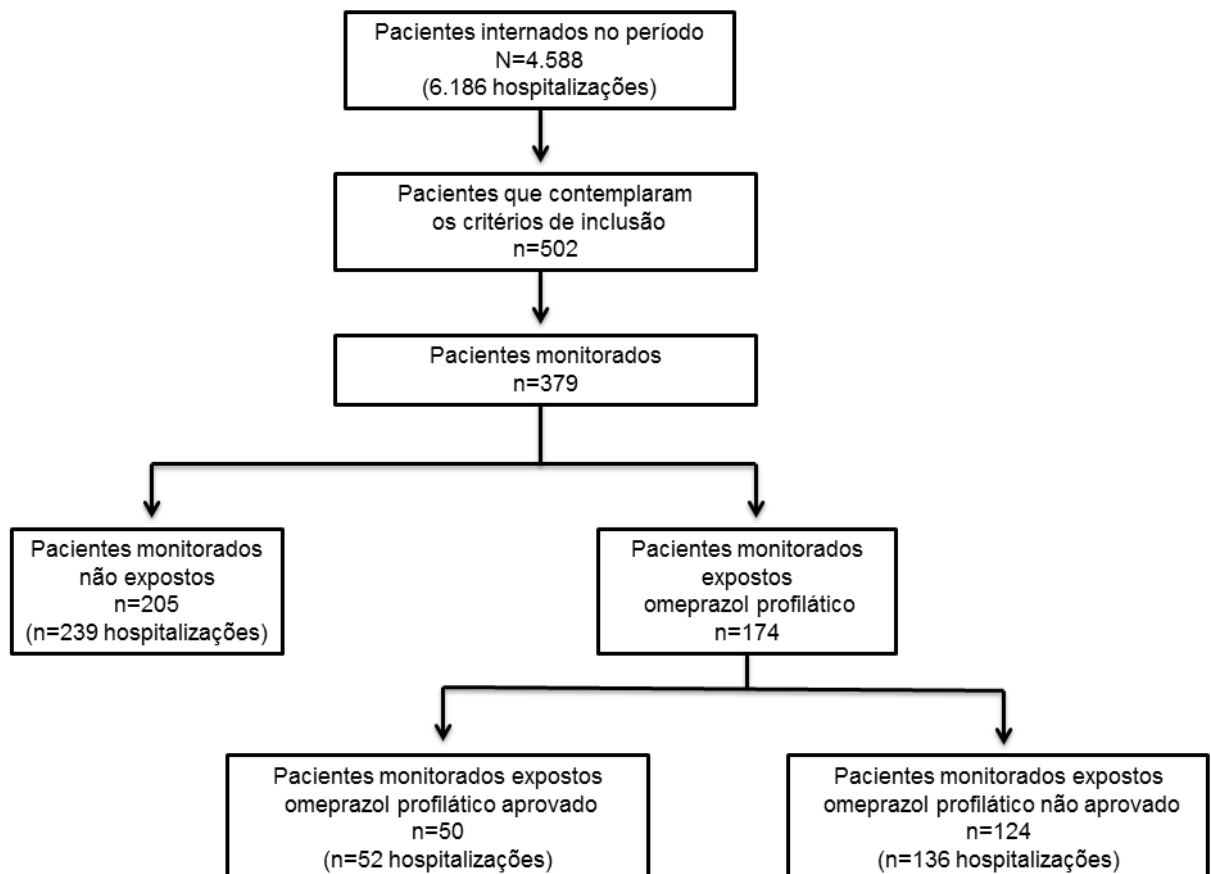
- Estabeleceu que deveriam ser analisados primeiramente os novos pacientes incluídos no estudo e depois realizar o acompanhamento dos demais.

### **5.3 Monitoramento dos pacientes**

Depois da condução do piloto, houve apenas modificações estruturais no roteiro de investigação. Porém, houve a necessidade de alterar o método de análise dos pacientes, uma vez que se observou que durante a hospitalização, os pacientes poderiam alterar de grupo entre o exposto ao omeprazol profilático e não exposto, ou seja, incorporando ou perdendo membros dos grupos, caracterizando uma população dinâmica. A partir deste momento, o paciente poderia ser registrado em duas situações diferentes, ou seja, em cada uma destas mudanças de grupo foi considerado uma hospitalização. Portanto, foram incorporados os pacientes do piloto nesta nova etapa, a fim de aumentar a robustez dos testes. Para isso, foi realizado uma busca retrospectiva dos outros parâmetros laboratoriais contemplados nesta fase para avaliar os potenciais eventos adversos ao omeprazol.

Assim, o monitoramento dos pacientes foi do período de agosto a outubro de 2013 (estudo piloto) e dezembro de 2013 a maio de 2014. Neste período, houve a internação de 4.588 pacientes, destes 1.243 pacientes utilizaram omeprazol e 423 pacientes foram monitorados. Destes, 50 pacientes migraram de grupos (exposto e não exposto). Assim, foram consideradas 473 hospitalizações. No entanto, pacientes com indicação de omeprazol não profilático (aprovado ou não) foram excluídos (n=44). Portanto, foram monitorados 427 hospitalizados (Figura 4) e ocorreram quinze óbitos nos pacientes analisados.

**Figura 4** – Fluxograma dos pacientes internados no Hospital Estadual Américo Brasiliense, segundo os critérios de inclusão dos pacientes do estudo piloto e monitoramento (n=427). Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 a maio de 2014.



As causas principais de internação dos pacientes monitorados foram das seguintes categorias do CID: doenças do aparelho respiratório (86/427); doenças do aparelho circulatório (79/427); sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte (49/427); neoplasias (34/427); doenças do aparelho geniturinário (31/427); doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (28/427); algumas doenças infecciosas e parasitárias (27/427); doenças do aparelho digestivo (16/427); doenças da pele e do tecido subcutâneo (15/427); doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários (12/427); dentre outros (Apêndice D).

Para algumas variáveis (TGO, Fe e Vitamina B<sub>12</sub>), não foi possível avaliar a associação, devido ao número pequeno de pacientes. As que foram avaliadas foram

identificados (Tabela 9): a) associação significativa na concentração da ureia demonstra a uremia no grupo exposto ao omeprazol aprovado; b) observou que dobrou a utilização de omeprazol profilático comparando os pacientes que utilizavam o omeprazol antes da admissão hospitalar e após internação; c) a indicação do omeprazol profilático não aprovado superou em duas vezes mais a indicação do omeprazol profilático aprovado.

**Tabela 9** – Pacientes não expostos e pacientes expostos ao omeprazol profilático aprovado ou não aprovado, de acordo com a variável de interesse do estudo piloto e monitoramento (n=427). Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 e maio de 2014.

Variável	Classificação	não exposto n (%)	Exposto ao omeprazol profilático		Valor p ( <sup>1</sup> )
			não aprovado n (%)	aprovado n (%)	
	Total	239 (55,6)	136 (31,8)	52 (12,2)	+
Sexo	Mulher	115 (48,1)	62 (45,6)	26 (50,0)	0,833
	Homem	124 (51,9)	74 (54,4)	26 (50,0)	
INDICAÇÃO ( <sup>2</sup> )					
Aprovada	Proteção da mucosa gástrica contra danos causados por AINE			51 (98,1)	
	Prevenção de recidivas de úlceras gástricas ou duodenais			1 (1,9)	
Não Aprovado	Proteção da mucosa gástrica contra danos causados por antibióticos		36 (26,5)		+
	Proteção da mucosa gástrica contra danos causados por antibióticos e corticoides.		11 (8,1)		
	Proteção da mucosa gástrica contra danos causados por corticoides		26 (19,1)		
	Proteção da mucosa gástrica contra danos causados pela polimedicacão		33 (24,3)		
	Prevenir úlcera relacionada ao estresse causado por internação		17 (12,5)		
	Prevenir úlcera relacionada ao estresse		10 (7,3)		
	Neoplasia maligna do estômago		2 (1,5)		
Início omeprazol (pacientes)	Antes	2 (100,0)	32 (23,5)	27 (51,9)	<0,001*
	Depois	0 (0)	104 (76,5)	25 (48,1)	

**Tabela 9** – Pacientes não expostos e pacientes expostos ao omeprazol profilático aprovado ou não aprovado, de acordo com a variável de interesse do estudo piloto e monitoramento (n=427). Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 e maio de 2014 (continuação).

Variável	Classificação	não exposto n (%)	Exposto ao omeprazol profilático		Valor p <sup>(1)</sup>
			não aprovado n (%)	aprovado n (%)	
Efetivo	Sim	-	133 (98,5)	52 (100,0)	+
	Não	-	2 (1,5)	0 (0)	
Seguro	Sim	-	125 (91,9)	49 (94,2)	0,580
	Não	-	11 (8,01)	3 (5,8)	
EAM por paciente	Sim	32 (13,4)	19 (14,0)	8 (15,4)	0,929
	Não	207 (86,6)	117 (86,0)	44 (84,6)	
Tipo de EAM	EM	8 (42,1)	8 (42,1)	3 (15,8)	+
	IM	0 (0)	0 (0)	1 (100,0)	
	IT	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0)	
	RAM	29 (59,2)	13 (26,5)	7 (14,3)	
EAM (omeprazol)	Não	39 (100,0)	20 (87,0)	11 (100,0)	+
	Sim	0 (0,0)	3 (13,0)	0 (0)	
Causa da internação	EAM	7 (2,9)	3 (2,2)	4 (7,7)	0,151
	Problema de Saúde	232 (97,1)	133 (97,8)	48 (92,3)	
Raça	Amarelo	1 (0,4)	1 (0,7)	0 (0)	0,598
	Branco	178 (74,8)	91 (66,9)	37 (72,5)	
	Mulato	40 (16,8)	28 (20,6)	9 (17,6)	
	Negro	19 (8,0)	16 (11,8)	5 (9,8)	
Clínicas	Médica	116 (48,5)	70 (51,5)	28 (53,8)	0,525
	Moléstia Infecciosa	15 (6,3)	8 (5,9)	2 (3,8)	
	Cuidados Paliativos	81 (33,9)	38 (27,9)	12 (23,1)	
	Semi-Intensivo	27 (11,3)	20 (14,7)	10 (19,2)	

**Tabela 9** – Pacientes não expostos e pacientes expostos ao omeprazol profilático aprovado ou não aprovado, de acordo com a variável de interesse do estudo piloto e monitoramento (n=427). Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 e maio de 2014 (continuação).

Variável	Classificação	não exposto n (%)	Exposto ao omeprazol profilático		Valor p <sup>(1)</sup>
			não aprovado n (%)	aprovado n (%)	
Ureia	Normal (15 a 45 mg/dL)	111 (52,6)	81 (63,3)	24 (47,0)	0,014*
	Superior <sup>(RAM)</sup>	81 (38,4)	44 (34,4)	26 (51,0)	
	Inferior	19 (9,0)	3 (2,3)	1 (2,0)	
Creatinina	Normal (0,5 a 1,2 mg/dL)	156 (74,6)	97 (75,2)	31 (62,0)	0,180
	Superior <sup>(RAM)</sup>	43 (20,6)	27 (20,9)	18 (36,0)	
	Inferior	10 (4,8)	5 (3,9)	1 (2,0)	
Magnésio (Mg)	Normal (1,9 a 2,5 mg/dL)	24 (55,8)	16 (50,0)	8 (61,5)	0,948
	Inferior <sup>(RAM)</sup>	16 (37,2)	14 (43,8)	4 (30,8)	
	Superior	3 (7,0)	2 (6,2)	1 (7,7)	
Sódio (Na)	Normal (138 a 148 mEq/L)	91 (43,3)	56 (44,4)	17 (34,0)	0,357
	Inferior <sup>(RAM)</sup>	116 (55,2)	70 (55,6)	33 (66,0)	
	Superior	3 (1,4)	0 (0)	0 (0)	
Potássio (K)	Normal (3,8 a 5,5 mEq/L)	172 (82,3)	106 (83,5)	46 (92,0)	0,372
	Inferior <sup>(RAM)</sup>	30 (14,4)	19 (15,0)	4 (8,0)	
	Superior	7 (3,3)	2 (1,6)	0 (0)	
Cálcio (Ca)	Normal (1,10 a 1,40 mEq/L)	44 (88,0)	36 (87,8)	16 (94,1)	0,731
	Superior	4 (8,0)	2 (4,9)	0 (0)	
	Inferior <sup>(RAM)</sup>	2 (4,0)	3 (7,3)	1 (5,9)	
Transaminas e glutâmico oxalacética (TGO)	Normal (10 a 39 U/L)	42 (40,4)	34 (54,0)	11 (47,8)	0,228 **
	Superior <sup>(RAM)</sup>	62 (59,6)	29 (46,0)	12 (52,2)	
	Inferior	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Transaminas e glutâmico pirúvica (TGP)	Normal (10 a 45 U/L)	63 (64,3)	48 (76,2)	17 (81,0)	0,143 **
	Superior <sup>(RAM)</sup>	32 (32,6)	13 (20,6)	3 (14,3)	
	Inferior	3 (3,0)	2 (3,2)	1 (4,8)	
Ferro sérico (Fe)	Normal (50 a 170 ug/dL)	2 (100,0)	1 (100,0)	0 (0)	+
	Superior	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Inferior <sup>(RAM)</sup>	0 (0)	0 (0)	1 (100,0)	
Vitamina B <sub>12</sub>	Normal (210 a 980 pg/mL)	4 (50,0)	2 (40,0)	2 (66,7)	+
	Superior	2 (25,0)	3 (60,0)	0 (0)	
	Inferior <sup>(RAM)</sup>	2 (25,0)	0 (0)	1 (33,3)	

**Nota:** <sup>(1)</sup> Valor p do teste  $\chi^2$ : significativo se  $p \leq 0,05$

<sup>(2)</sup> FDA, 2014<sup>19</sup>; ANVISA, 2009<sup>2</sup>

<sup>19</sup> FDA. U.S. Food and Drug Administration. Prilosec®. Disponível em:

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails> Acesso em : 31 dez. 2014.

- + Associação não avaliada
- \*\* Associação entre a normal e as outras categorias agrupadas
- \* significativo ao nível de 5%
- <sup>(RAM)</sup> Suspeita de Potencial Reação Adversa ao omeprazol
- EAM – evento adverso a medicamento

No período de agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 e maio de 2014, foram identificadas 76 EAM (69 notificações) classificados em 33 EAM Graves, por aumentarem o tempo de internação do paciente. Em relação à causalidade das RAM, IT e IM (n=57) foram: oito definidas, 32 provável, 16 possível, uma improvável (Apêndice E). Já os EM foram classificados 19 danos: 16 B, um C, um D e um E (Apêndice E).

Considerando o uso de medicamentos não registrados, observou-se que 76 medicamentos sofreram derivações e 60 sofreram transformações nas preparações de dose unitária de medicamentos (Apêndice H). Além do medicamento omeprazol ter sofrido uma transformação, citado anteriormente, neste período este sofreu uma derivação (omeprazol injetável 40mg sendo utilizado apenas 20mg) para atender a dose do paciente.

Mesmo que a creatinina tenha apresentado um valor diferente entre os grupos omeprazol aprovado e não exposto, o valor de 1,3 mg/dL é bem próximo do limite do valor de referência (0,5 a 1,2 mg/dL) (Tabela 10). Já a ureia apresentou um valor significativo, tendo a média do grupo omeprazol aprovado superior ao valor de referência da ureia (15 a 45 mg/dL) (Tabela 10).

**Tabela 10** – Comparação dos parâmetros entre o grupo controle e o que exposto ao omeprazol profilático (aprovado ou não) do estudo piloto e monitoramento (n=427). Américo Brasileiro. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 e maio de 2014.

Variável	Não exposto		Exposto omeprazol profilático				‡Valor p
	n	†Estatística	n	não aprovado †Estatística	aprovado n	†Estatística	
Idade (anos)	239	60,4 (19,0)ab	136	56,0 (18,7)a	52	66,4 (13,2)b	0,002 (1)*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	141	25,2 (9,0)a	95	25,1 (7,7)a	35	30,4 (8,8)b	0,004 (1)*
Creatinina (mg/dL)	209	1,0 (0,4)a	129	1,1 (0,7)ab	50	1,3 (0,7)b	0,003 (1)*
Ureia (mg/dL)	210	42,9 (25,4)a	128	42,6 (26,3)a	51	54,7 (30,4)b	0,012 (1)*
Tempo de uso do omeprazol (dias)	-	-	119	46,9 (147,3)a	36	198,2 (392,9)b	<0,001 (1)*
Tempo de internação (dias)	239	12,1 (12,6)	136	11,4 (8,4)	52	10,7 (9,7)	0,682 (1)
Número de prescrição	238	14,4 (13,4)	136	14,4 (11,7)	52	12,2 (9,9)	0,500 (1)
Magnésio (mg/dL)	43	2,0 (1,1; 3,9)	32	2,0 (1,1; 2,6)	13	2,0 (1,4; 2,6)	0,611 (2)
Sódio (mEq/L)	210	136,8 (4,3)	126	136,8 (3,4)	50	136,3 (3,6)	0,757 (1)
Potássio (mEq/L)	209	4,3 (0,6)	127	4,3 (0,6)	50	4,5 (0,6)	0,245 (1)
Cálcio iônico (mEq/L)	50	1,3 (1,1; 2,2)	41	1,2 (0,8; 3,2)	17	1,2 (1,0; 1,4)	0,120 (2)
Transaminase glutâmico oxalacética (U/L)	104	46,0 (17,0; 749,0)	63	37,0 (19,0; 333,0)	23	42,0 (14,0; 130,0)	0,181 (2)
Transaminase glutâmico pirúvica (U/L)	98	27,5 (6,0; 191,0)	63	26,0 (6,0; 177,0)	21	23,0 (8,0; 147,0)	0,147 (2)
Ferro (ug/dL)	2	82,5 (69,0; 96,0)	1	60,0 (60,0; 60,0)	1	23,0 (23,0; 23,0)	+
Vitamina B12 (pg/mL)	8	417,0 (83,0; 2000,0)	5	1446,0 (241,0; 2000,0)	3	469,0 (152,1; 816,0)	0,349 (2)

**Nota:** † média (desvio padrão) e mediana (mínimo; máximo)

‡ valor p: (1) anova e (2) Kruskal-Wallis

\* significativo ao nível de 5%

+ Associação não avaliada

Médias (ou medianas) acompanhadas por letras iguais em uma linha não são significativamente diferentes: teste de Tukey (ou de Dunn).

Quando p da análise de variância significativo foi usado teste de Tukey (corrigido para n diferente) para comparações de médias

Quando p do teste de Kruskal-Wallis foi significativo, foi usado o teste de Dunn para comparações de postos médios

Para avaliar o risco da exposição do omeprazol em pacientes internados, calculou-se a razão de chances (Tabela 11). A prevalência de RAM foi de 11,7% (50/427) e observou que o omeprazol profilático não apresentou fator de risco e nem de proteção de EAM resultando em 1.0982 (0.6044 - 1.9955) considerando o intervalo de 95% de confiança, porém o resultado não é significativo.

**Tabela 11** – Avaliação da segurança do omeprazol, considerando apenas reação adversa ao medicamento do estudo piloto e monitoramento (n=427). Américo Brasileiro. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 e maio de 2014.

	RAM (por paciente)	NÃO RAM (por paciente)	Total
Exposto ao omeprazol	21	167	188
Não exposto	29	210	239
	50	377	427

**Nota:** RAM - reação adversa a medicamento

Dentre os 188 pacientes expostos ao omeprazol profilático (aprovado ou não), 15 pacientes apresentaram 17 EAM (14RAM, duas IT e uma IM). Estes dados sugerem que seu uso é considerado seguro e efetivo (Tabela 12). Houve apenas dois casos de IT. O primeiro paciente referiu dor epigástrica mesmo fazendo uso de omeprazol não aprovado para proteção da mucosa gástrica contra antibiótico. O segundo paciente apresentou duas RAM (tontura e queda), também apresentou dor no hipogastro com a mesma indicação do omeprazol não aprovado do paciente anterior.

**Tabela 12** – Descrição do risco x benefício do uso profilático de omeprazol do estudo piloto e monitoramento (n=188). Américo Brasileiro. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 e maio de 2014.

	EFETIVO	INEFETIVO	TOTAL
RAM	14	1	15
NÃO RAM	172	1	39
TOTAL	186	2	188

**Legenda:** RAM - reação adversa a medicamento

Foram realizadas algumas intervenções farmacêuticas depois de observado algum problema relacionado ao medicamento, a fim de colaborar com a segurança do paciente. Assim, foram realizadas 54 intervenções dos PRM: cinco efetividade, 21 de segurança e 28 de necessidade (Apêndice F). Considerando apenas o omeprazol, foram realizadas 13 intervenções referentes aos PRM: uma efetividade, quatro necessidade e oito segurança. Estes PRM foram aqueles que efetivamente foram realizados algum tipo de intervenção. Não foram contabilizados os PRM apenas identificados.

Observou 15,9% (22/138) potenciais interações de níveis D e X, necessitando serem realizadas intervenções farmacêuticas para que assegurasse que os medicamentos não causassem dano ao paciente, principalmente em relação ao medicamento clopidogrel (Tabela 13). No entanto, apenas uma real IM ocorreu entre omeprazol e varfarina, classificada com risco C e causalidade definida, do qual o paciente teve o INR alargado e após a retirada do omeprazol, o valor de INR conseguiu ser controlado para níveis terapêuticos.

**Tabela 13** – Frequência das potenciais interações com omeprazol profilático do estudo piloto e monitoramento (n=138). Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 e maio de 2014.

<b>Medicamentos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Risco interação</b>	<b>Potencial PRM identificado (Real PRM)</b>
clopidogrel	11	7,8	x	7
carbamazepina	4	2,9	D	
cilostazol	2	1,4	D	
itraconazol	2	1,4	D	
atazanavir	1	0,7	D	
citalopram	1	0,7	D	
lopinavir	1	0,7	D	
sinvastatina	23	16,7	C	
losartana	15	10,9	C	
varfarina	12	8,7	C	(1)*
carvedilol	10	7,2	C	
clonazepam	8	5,8	C	
diazepam	6	4,3	C	
midazolam	5	3,6	C	
trimetoprima	3	2,2	C	
sulfametoxazol	3	2,2	C	
fenorbarbital	3	2,2	C	
fluoxetina	3	2,2	c	
bosentana	2	1,4	C	
ácido zoledrônico	1	0,7	C	
alprazolam	1	0,7	C	
fluconazol	1	0,7	C	
rosuvastatina	1	0,7	C	
sulfato ferroso	1	0,7	C	
digoxina	11	7,8	B	
claritromicina	7	5,1	B	
<b>TOTAL</b>	<b>138</b>	<b>100</b>		

**Nota:** A gravidade foi classificado em A (nenhuma interação conhecida), B (nenhuma ação é necessária), C (monitorar a terapia), D (considerar modificação na terapia), e X (evite combinação), segundo Lexi-Interact™ Online<sup>16</sup>.

\* Paciente internado devido o INR alargado (7,45) (intervalo de referência: 2,5 a 4,0) devido uma real interação medicamentosa entre varfarina e omeprazol. Após retirar omeprazol conseguiu controlar o INR do paciente.

Propondo o rastreador omeprazol para buscar eventos adversos, pode notar que 25 de 57 EAM (RAM, IT e IM), o paciente estava exposto ao omeprazol profilático (Tabela 14).

**Tabela 14** – Frequência de eventos adversos a medicamentos detectados por meio de rastreadores clínicos por paciente do estudo piloto e monitoramento. Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 e maio de 2014.

Parâmetros laboratoriais (intervalo de referência)	Rastreador	Ativado n	Exposto omeprazol profilático EAM <sup>+</sup> (EA omeprazol) <sup>++</sup>	Não exposto EAM <sup>+</sup>
Omeprazol	Exposto	188	25 (5)	-
Sódio (138 a 148 mEq/L)	<138 mEq/L	103	-	2
Ureia (15 a 45 mg/dL)	>45mg/dL	71	-	-
Creatinina (0,5 a 1,2 mg/dL)	>1,2 mg/dL	46	1	1
TGO (10 a 39 U/L)	>39 U/L	42	-	2
TGP (10 a 45 U/L)	>45 U/L	17	-	2
Magnésio	<1,9 mg/dL	18	-	-
Cálcio (1,10 a 1,40 mEq/L)	<1,10 mEq/L	4	-	-
Potássio (3,8 a 5,5 mEq/L)	>5,5 mEq/L	2	1	4
Ferro (50 a 170 ug/dL)	<50 ug/dL	1	-	-
Vitamina B <sub>12</sub> (210 a 980 pg/mL)	<210 pg/mL	1	-	-
INR (2,5 a 4,0)	> 4,0	-*	3 (1)	-

\* O parâmetro laboratorial INR não foi considerado inicialmente um rastreador para avaliar um potencial evento adverso ao omeprazol, no entanto através do INR pode avaliar uma real interação medicamentosa entre varfarina e omeprazol.

+ EAM – evento adverso a medicamento, neste caso considerou apenas RAM, IT e IM.

++ EA omeprazol – evento adverso relacionado ao omeprazol profilático

Devido ao período de *washout* de 24 horas, foram eliminados alguns exames laboratoriais para não ser fator de confusão no acompanhamento do paciente. Foram excluídos os exames: magnésio (n=1); sódio (n=9); potássio (n=9); creatinina (n=10); ureia (n=10), TGO (n=3) e TGP (n=3).

Além disso, foram analisados 27 pontos discrepantes (*outliers*) relacionados aos exames laboratoriais e foram retirados 14 *outliers* correlacionados diretamente com a condição de saúde do paciente.

#### 5.4 Avaliação do desempenho do monitoramento

Considerando todas as notificações de EAM do HEAB realizadas pelos profissionais da saúde de todos os pacientes do hospital no período de dezembro a julho de 2014, observou-se que 1,4% (5/355) de EAM (duas IT; três EM) estavam relacionados diretamente com o medicamento omeprazol. E através deste roteiro de investigação, foi possível aumentar em 13,8% (49/355) as notificações de EAM deste hospital. Desconsiderou-se o Desvio de Qualidade/ Queixa Técnica, pois o pesquisador não teve contato diretamente com o medicamento, e a taxa de desempenho do monitoramento é de 20,1% (49/243) (Tabela 15).

**Tabela 15** – Frequência dos eventos adversos a medicamentos notificados no gerenciamento de risco do Hospital Estadual Américo Brasiliense (n=355). Américo Brasiliense. Dezembro de 2013 a Julho 2014.

<b>EAM</b>	<b>EAM notificados pelos profissionais do hospital N</b>	<b>EAM notificados pelo pesquisador n (%)</b>	<b>TOTAL n</b>
RAM	57	26 (31,3%)	83
Supeita de Inefetividade Terapêutica	9	5 (35,7%)	14
Erro de Medicação	177	18 (9,23%)	195
Desvio de Qualidade/ Queixa Técnica	63	-	63
<b>TOTAL</b>	<b>306</b>	<b>49 (13,8%)</b>	<b>355</b>

**Nota:** EAM - evento adverso a medicamento; RAM - reação adversa a medicamento.

## 6 DISCUSSÃO

O uso do medicamento omeprazol profilático não foi considerado fator de risco para ocorrência de EAM em pacientes hospitalizados. No entanto, apesar de não ter sido observada diferença estatisticamente significativa entre a segurança e a efetividade dos usos aprovado e não aprovado, a prescrição do omeprazol pode aumentar a chance de exposição à EAM, algumas potencialmente graves, elevando o tempo de internação. Isto porque estudos demonstram que a cada medicamento incluído na terapia do paciente pode-se elevar o desenvolvimento de novos EAM (VARALLO et al., 2014; PIRMOHAMED et al., 1998).

Além disso, o uso *off-label* pode aumentar a ocorrência de EAM e pode causar inefetividade terapêutica (MUHLBAUER et al, 2009; JONVILLE-BERA et al., 2005; MCINTYRE et al., 2000; TURNER et al.; 1999). Assim, o uso não aprovado do medicamento pode expor o paciente em risco desnecessário, como foram observados dois casos de inefetividade terapêutica do uso de omeprazol profilático não aprovado. Tal fato, sugere que para os quadros clínicos destes pacientes, o uso do omeprazol foi desnecessário para a indicação não aprovada referente à proteção da mucosa gástrica contra danos causados por antibiótico. Portanto, pode-se sugerir que estas prescrições não foram efetivas nestas condições. Por outro lado, a variação dos alelos do *CYP2C19* também pode acarretar inefetividade terapêutica, pois dependendo do alelo deste citocromo, ocasiona a variabilidade da metabolização do fármaco (BALDWIN et al., 2008). Além disso, a farmacogenética pode ser primordial para a efetividade do medicamento dependendo da raça da população (BALDWIN et al., 2008).

Ao mesmo tempo, foi observado um caso grave de anemia hemolítica induzida por droga, cujo medicamento suspeito com causalidade definida foi o omeprazol (não aprovado). Também ocorreu, em outro paciente, uma real interação medicamentosa com omeprazol (aprovado) e varfarina, com aumento do International Normalised Ratios (INR), do qual após a suspensão do omeprazol conseguiu diminuir o INR para faixa terapêutica. Portanto, estes pacientes devem ser monitorados (HOLBROOK et al., 2012). Assim, devido ao número restrito de pacientes incluídos nesta amostra, a frequência destes reais EAM pode estar

subestimada e, portanto, o risco de evento adverso associado ao omeprazol também.

O uso *off-label* de medicamentos pode ser considerado uma prática legal e clinicamente apropriado, desde que justificado pela evidência de alta qualidade, dentro do contexto de uma proposta de investigação, ou uso excepcional pelas circunstâncias de uma clínica individual (GAZARIAN et al., 2006). Entretanto, esta prática de uso não aprovado de medicamento não deve continuar, pois não há evidências robustas da segurança do uso profilático não aprovado, em função da amostra pequena e do período restrito que o estudo foi conduzido. Assim, os casos de EAM foram identificados com esta prática, foram graves, uma vez que precisaram hospitalizar ou aumentar o tempo de internação. Desta forma, o impacto econômico para o hospital é considerado negativo, pois aumenta os gastos com o tratamento e necessitam de nível de atenção à saúde mais complexo. Também este fato é um —problema silencioso”, pois se deve considerar que o hospital está gastando desnecessariamente com este medicamento prescrito sem indicação, e isso evidencia que alguma barreira não esta sendo efetiva no gerenciamento de risco.

Além disso, com o uso profilático do omeprazol aprovado, houve diferença significativa no aumento da concentração sérica de creatinina e de ureia com relação aos outros grupos. Tal fato talvez tenha se intensificado pelo maior tempo de uso do omeprazol aprovado com relação ao grupo não aprovado. Mesmo que a média da creatinina seja pouco superior ao intervalo de referência, Bellamo et al. (2001) sugerem que um aumento da concentração sérica da creatinina, mesmo sem ultrapassar o limite superior do intervalo de referência (1,2 mg/dL), o paciente possivelmente apresenta disfunção renal.

As alterações bioquímicas provenientes do uso profilático aprovado do omeprazol, quando precedem o aparecimento de sinais e sintomas, podem sinalizar um potencial EAM. Neste caso, o paciente deverá ser monitorado para avaliar o risco/benefício da utilização do omeprazol, considerando os fatores de riscos do paciente, pois já há relatos de elevação das concentrações da ureia e da creatinina sérica causando nefrite intersticial aguda (HÄRMARK et al., 2007; ADRAC, 2003; MYERS et al., 2001). Mesmo sendo considerada uma doença rara, a nefrite intersticial aguda pode ser considerada um evidente efeito secundário dos inibidores

de bomba de prótons (MURIITHI et al., 2014; SAMPATHKUMAR et al., 2013). Além disso, uma maior duração da exposição ao medicamento, como o uso crônico de omeprazol, está associado com o aumento de chance de ocorrer nefrite intersticial (MURIITHI et al., 2014).

O omeprazol possivelmente tem potencial de nefrotoxicidade, fato que foi evidenciado pelo aumento significativo da creatinina e ureia sérica deste estudo, e relatados por alguns relatos de casos (MURIITHI et al., 2014; SAMPATHKUMAR et al., 2013; HÄRMARK et al., 2007; ADRAC, 2003; MYERS et al., 2001). Mesmo que o paciente não tenha apresentado sinais e sintomas, este deve ser monitorado e, apresentando qualquer suspeita sobre esse evento adverso, deve-se alertar o médico para suspender o medicamento e, se necessário, realizar uma biópsia renal, e iniciar o tratamento com esteroides para tratar uma doença renal progressiva (SAMPATHKUMAR et al., 2013).

Para avaliar melhor o uso do omeprazol e a descompensação renal com o aumento das concentrações séricas de creatinina e ureia, devem-se propor novos estudos prospectivos, como os ensaios clínicos, aumentando o número de participantes do estudo e controlando a homogeneidade da amostra, principalmente as variáveis idade e IMC.

O uso de omeprazol não poderia ser padronizado como um rastreador de EAM, uma vez que não apresentou valor de eficácia importante para detectar potenciais EAM. Uma vez que um rastreador é definido como uma ocorrência identificada no prontuário que alerta um potencial RAM, possivelmente não é detectada facilmente em momentos anterior (DE WET; BOWIE, 2011). No entanto, este rastreador reflete o impacto da busca ativa para monitoração do paciente. Por outro lado, o método de monitoramento de pacientes é efetivo para diminuir a taxa de subnotificação em até 20,1% no hospital, uma vez que, utilizando o roteiro de investigação, foi possível utilizar métodos de farmacovigilância intensivos como os rastreadores (*trigger tools*) e busca sistemática. Além do mais, utilizou-se o estudo epidemiológico de coorte para avaliar a associação dos EAM nos grupos expostos e não expostos ao medicamento alvo.

Após identificar um PRM, foram realizadas algumas intervenções educativas, a fim de evitar o incidente, ou seja, —ento ou circunstância que poderia ter

resultado, ou resultou, em dano desnecessário ao paciente” (BRASIL, 2014). Desta forma, através do estudo, houve mudança de conduta nos profissionais de saúde do hospital, evitando a prescrição irracional, impedindo a interação medicamentosa grave e estimulando a notificação de EAM para garantir a qualidade de assistência e a segurança do paciente (WESTERLUND et al., 2009).

Dentre as intervenções, algumas foram relacionadas para evitar reais interações medicamentosas com o omeprazol, que tem maior probabilidade de apresentar interações com outros medicamentos do que os outros IBP (BLUME et al., 2006). Ainda vale destacar, que dados significativos comprovam interação metabólica entre omeprazol e clopidogrel, porém não apresenta com pantoprazol (ANGIOLILLO et al., 2011). No entanto, o omeprazol era o único IBP disponível pelo hospital, assim sugeria a suspensão de um dos medicamentos, se possível, ou a substituição do omeprazol por ranitidina.

Por outro lado, as ações de vigilância, tais como: intervenção educativas, busca ativa por meio de rastreadores, implantação de monitoramento intensivo, trabalho em equipe e multidisciplinar, além do serviço informatizado e da gestão de risco do próprio hospital, permitiram o aumento do desempenho da identificação de EAM (MASTROIANNI et al., 2014). Os resultados destas ações levaram a prevenção de interação medicamentosa (clopidogrel e omeprazol); potencial diminuição de gastos (identificação precoce do EAM e tratamento correto deste evento; diminuição da prescrição inadequada). Estes dados corroboram que o uso de diferentes técnicas de monitoramento, eleva a taxa de notificação (PAL et al., 2013). Além disso, Zwarenstein et al. (2009) observaram que as interações interprofissionais melhoram os resultados e práticas em saúde. Assim, há evidências de que o aumento no número de notificação foi possível em função do trabalho em equipe e da utilização de diferentes métodos de detecção de eventos adversos.

Para tal, a proposta de criar um roteiro de investigação para promover a análise do risco-benefício de um medicamento e a segurança do paciente vem ao encontro da Portaria nº 529/2013 (BRASIL, 2013a), que visa propor e validar protocolos para o uso seguro de medicamentos; e com a Resolução nº 585/2013 que regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico para promoção, proteção e recuperação da saúde do paciente (BRASIL, 2013b). Desta forma, observa-se que

através do acompanhamento diário dos pacientes utilizando o roteiro de investigação houve um aumento expressivo do número de notificações, colaborando com o gerenciamento de risco do hospital para promover a segurança do paciente.

Em função do avanço da idade, há degeneração fisiológica, processo inerente ao envelhecimento. Assim, justifica-se o maior número de medicamentos prescritos para os idosos. No entanto, quanto maior uso de número de medicamento pelo paciente, eleva-se a ocorrência de interação medicamentosa, erros de medicação, problemas relacionados a medicamentos, além de poder alterar a efetividade terapêutica dos medicamentos e aumenta probabilidade de ocorrer eventos adversos (PEREIRA et al., 2008). No Brasil, é comum a prescrição de IBP para prevenir as reações adversas no trato gastrointestinal devido administração de vários medicamentos (SÃO PAULO, 2009<sup>1</sup>). Além do Brasil, também este tipo de uso ocorre nos seguintes países: Canadá, Espanha e México (SÁNCHEZ-CUÉN et al., 2013; AMEIJERAS et al., 2007; PHAM et al., 2006). Esta prática clínica pode justificar o porquê do presente estudo ter identificado maior frequência de idosos em uso de omeprazol (GEORGE et al., 2008), uma vez que a maioria dos hospitalizados eram idosos.

Além disso, aumentou duas vezes o número de prescrição de omeprazol profilático comparando os pacientes que utilizavam o omeprazol antes da admissão hospitalar e durante a hospitalização, evidenciando um uso excessivo do omeprazol no ambiente hospitalar (PHAM et al. 2006). O uso não aprovado aumenta significativamente após a internação, demonstrando que a principal causa é o uso irracional do medicamento, necessitando estabelecer um protocolo hospitalar para prescrição deste medicamento.

Com relação às adequações posológicas realizadas com o omeprazol, verificou-se que a derivação estava adequada, pois foi necessária para atender às necessidades do paciente, uma vez que este estava com sonda nasogástrica e a cápsula de omeprazol contém pellets insolúveis.

Já para outro paciente que sofreu transformação, esta adequação posológica estava inadequada, pois o conteúdo das cápsulas não são dispersíveis em água e, portanto, não podem ser administrados pela sonda nasogástrica. Uma alternativa seria a padronização do LOSEC MUPS® (omeprazol magnésico), do qual pode

desintegrar o comprimido em água e administrar por sonda nasogástrica. Outra proposta seria o hospital padronizar a conduta de transformação de acordo com o diâmetro do tubo, que pode administrar os pellets na água, ou transformado em solução ou em suspensão extemporânea (WENSEL, 2009; KAUFMAN et al., 2002; OLSEN et al., 2001; SHARMA et al., 1997; QUERCIA, 1997; LARSON et al., 1996; PHILIPS et al., 1996).

No entanto, para pacientes em uso de sonda nasogástrica com prescrição de omeprazol, foi padronizado a troca para ranitidina xarope para viabilizar a administração por esta via e garantir assim a efetividade e segurança. Por isso, foram identificados dois casos de uso não registrado de omeprazol nesta instituição.

Diante de vários estudos de IBP, a literatura sugere avaliação do risco-benefício do omeprazol através dos dados atuais da farmacovigilância e, principalmente, a avaliação do risco de eventos adversos nos idosos (BUON et al., 2013).

Por outro lado, não há motivos frequentes para evitar o uso crônico de omeprazol, mesmo assim, como é muito difundida a administração contínua, deve ser evitado o uso por longo período (MARTÍ-CABRERA et al., 2013). Ainda que os pacientes idosos usem cronicamente o omeprazol e com doses aumentadas (GEORGE et al., 2008), a recomendação seria acrescentar suplementos diários para suprir a possível deficiência acarretada pelo omeprazol (MARTÍ-CABRERA et al., 2013).

O fato de ter apresentado poucos exames laboratoriais é uma limitação do estudo, que pode ter influenciado na perda da robustez das análises dos efeitos induzidos pelo uso do omeprazol. Mesmo que dentre as atribuições clínicas do farmacêutico, este possa solicitar exames laboratoriais com a finalidade de monitorar os resultados da farmacoterapia do paciente de acordo com a Resolução nº 585/2013 (BRASIL, 2013b), cabe como atividade privativa do médico a indicação da execução e execução de procedimentos invasivos no paciente diante da Lei 12.842 de 2013 (BRASIL, 2013C). Por outro lado, este estudo contribuiu com o monitoramento diário dos pacientes, identificando e prevenindo eventos adversos e promovendo a segurança do paciente.

Durante a coleta, houve dificuldades do pesquisador no acompanhamento do paciente. A primeira dificuldade foi a não autorização ao acesso à internet dos computadores das clínicas para busca de artigos e recomendações de uso de medicamentos. Desta forma, os pesquisadores usaram livros farmacêuticos e acesso a dispositivos móveis para terem acesso rápido a informações.

A outra dificuldade foi a falta de acesso para inclusão de dados no prontuário do paciente para recomendar aos outros profissionais de saúde algumas intervenções nos pacientes, uma vez que alguns profissionais trabalham em apenas um período do dia ou determinado dia da semana neste hospital, dificultando, assim, a comunicação rápida. Para tentar diminuir este problema, os pesquisadores repassavam as informações para os farmacêuticos do hospital que relatavam no prontuário do sistema ou buscavam outro profissional para tentar discutir o caso.

## **7 CONCLUSÃO**

Há duas vezes mais pacientes expostos ao omeprazol profilático não aprovado em comparação ao uso aprovado. Foram encontradas as seguintes indicações não aprovadas: proteção da mucosa gástrica contra danos causados por antibióticos; por antibióticos e corticoides; por corticoides; pela polimedicação; prevenir úlcera relacionada ao estresse causado por internação; relacionada ao estresse; e neoplasia maligna do estômago.

Não houve associação do omeprazol profilático com fator de risco, no entanto, o uso omeprazol profilático aprovado altera a concentração de creatinina em relação ao grupo não exposto; e altera a concentração de ureia com relação ao grupo não exposto e ao grupo exposto ao omeprazol profilático não aprovado. Assim, estes dados sugerem novos estudos prospectivos, para avaliar o uso crônico do omeprazol e a função renal.

## **APOIO E FINANCIAMENTO**

FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) número do processo 2013/12681-2; CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e PADC (Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP).

## REFERÊNCIAS

ADRAC. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Prepared by the Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) and the Office of Medicine Safety Monitoring (OMSM) of the TGA. v. 22, n. 2, 2003. Disponível em: <http://www.tga.gov.au/hp/aadrb-0304.htm#a3>. Acesso em: 15 abr. 2013.

AMEIJEIRAS, A.H.; GONZÁLEZ, B.C.; ZUÑIGA, V.L. Prevalencia de prescripción-indicación de protectores gástricos. **Gac Sanit.** v. 21, n. 5, p. 412-415, 2007.

ANGIOLILLO, D.J.; GIBSON, C.M.; CHENG, S.; OLLIER, C.; NICOLAS, O.; BERGOUGNAN, L.; PERRIN, L.; LACRETA, F.P.; HURBIN, F.; DUBAR, M. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. **Clin Pharmacol Ther.** v. 89, n. 1, p. 65–74, 2011.

ARREGUI, B. L. Uso correcto de los inhibidores de la bomba de protones como fármacos gastroprotectores. **Revista profesional de formación continuada**, v. 9, n. 94, p. 51-56, 2013.

BAHAT, G. Risk of proton pump inhibitor–induced mild hyponatremia in older adults. **JAGS.** v. 62, n. 6, Jun. 2014.

BAJAJ, J. S.; ZADVORNOVA, Y.; HEUMAN, D. M.; HAFEEZULLAH, M.; HOFFMANN, R. G., SANYAL, A. J., SAEIAN, K. Association of Proton Pump Inhibitor Therapy With Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients With Ascites. **Am J Gastroenterol.** v. 104, p. 1130–1134, 2009.

BALDWIN, R.M.; OHLSSON, S.; PEDERSEN, R.S.; MWINYI, J.; INGELMAN-SUNDBERG, M.; ELIASSON, E.; BERTILSSON L. Increased omeprazole

metabolism in carriers of the *CYP2C19\*17* allele; a pharmacokinetic study in healthy volunteers. **British Journal of Clinical Pharmacology**. v. 65, n.5, p. 767-774, 2008.

BELLOMO, R.; RONCO, C.; KELLUM, J.A.; MEHTA, R.L.; PALEVSKY, P.; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). **Group Crit Care**, v. 8, n. 4, p. 204-212, 2004.

BLOCH, K. V.; COUTINHO, E. S. F. **Fundamentos da Pesquisa Epidemiológica**. IN: MEDRONHO, R. A.; BLOCH, K. V.; LUIZ, R. R.; WERNECK, G. L. Epidemiologia. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

BLUME, H.; DONATH, F.; WARNKE, A.; SCHUG, B. S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. **Drug Saf**. v. 29, n. 9, p. 769–84, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente / Ministério da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Brasília: Ministério da Saúde, 40 p., 2014.

BRASIL. LEI Nº 12.842, de 10 de julho de 2013. Dispõe sobre o exercício da Medicina. Diário Oficial da União, 11 de jul. de 2013. Disponível em: <http://portal.in.gov.br/visualiza/index.jsp?data=11/07/2013&jornal=1&pagina=1&totalArquivos=352> Acesso em: 12 Jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 2.ed., 1135 p. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Resolução n. 585, de 29 de agosto de 2013b. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. [acessado 2014 Jan 05]. Disponível em: <http://www.in.gov.br/imprensa/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=43&data=>. Acesso em: 05 Jan. 2014

BRASIL. Portaria n. 529, de 01 de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). [acessado 2013 Abr 05]. Disponível em: <http://www.in.gov.br/imprensa/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=43&data=>. Acesso em: 05 Abr. 2013a.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada n. 67, de 08 de outubro de 2007. Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias e seus Anexos. Diário Oficial da União. Brasília, 08 de outubro de 2007.

BRASIL. Resolução RE n. 1170, de 19 de abril de 2006. Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. [S.l.]: Diário Oficial da União. Brasília, 24 de abril de 2006. Disponível em: <http://www.interfarma.org.br/site2/images/Site%20Interfarma/Informacoesdosetor/RE/Registro/2006/RE%201170-06%20SIMILAR.pdf>. Acesso em: 10 Mar. 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada n. 04, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Diário Oficial da União. Brasília, 11 de fevereiro de 2009. Disponível em: <http://www.in.gov.br/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=42&data=11/02/2009>. Acesso em: 23 Mar. 2013.

BRASIL. Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de

higiene, saneantes e outros. D.O.F.C. de 07 de janeiro de 1977. p. 11. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/decreto/Antigos/D79094.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/Antigos/D79094.htm)

BUON, M.; GAILLARD, C.; MARTIN, J.; FEDRIZZI, S.; MOSQUET, B.; COQUEREL, A.; PEYRO SAINT PAUL, L. Risk of proton pump inhibitor-induced mild hyponatremia in older adults. **J Am Geriatr Soc.** v. 61, n. 11, p. 2052-2054, 2013.

CADLE, R.M.; MANSOURI, M.D.; LOGAN, N.; KUDVA, D.R.; MUSER, D.M. Association of proton-pump inhibitors with outcomes in Clostridium difficile colitis. **Am J Health-Syst Pharm.** v. 64, p. 2359-2363, 2007.

CARVAJAL, A.; MACIAS, D.; GUTIÉRREZ, A.; ORTEGA, S.; SÁINZ, M.; ARIAS, L. H. M.; VELASCO, A. Gynaecomastia Associated with Proton Pump Inhibitors. A Case Series from the Spanish Pharmacovigilance System. **Drug Safety**, v. 30, n. 6, p. 527-531, 2007.

CONROY, S. Unlicensed and off label drug use: issues and recommendations. **Pediatr. Drugs.** v.4, n.6, p. 353-359, 2002.

CNES. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). Secretaria de Atenção à Saúde Hospital Estadual Américo Brasiliense, nov. 2014. Disponível em: [http://cnes.datasus.gov.br/Mod\\_Hospitalar.asp?VCo\\_Unidade=3501706164366](http://cnes.datasus.gov.br/Mod_Hospitalar.asp?VCo_Unidade=3501706164366)  
Acesso em: 09 dez. 2014.

CUEVAS, V. I.; BRIZ, E. L.; CHORRO, M. T. G. Pharmacist intervention reduces gastropathy risk in patients using NSAIDs. **Pharm World Sci**, v. 30, p. 947-954, 2008.

CURTIN, F.; SCHULZ P.; Assessing the benefit:risk ratio of a drug—randomized and naturalistic evidence. **Dialogues in Clinical Neuroscience.** v. 13, n. 2. 2011.

DE WET, C.; BOWIE, P. Screening electronic patient records to detect preventable harm: a trigger tool for primary care. **Qual Prim Care**; v.19, n. 2, p.115–125, 2011.

FARIAS, A. A.; SOARES, J. F.; CÉSAR, C. C. **Introdução à Estatística**. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2003.

FAULHABER, G.A.M.; ASCOLI, B.M.; LUBINI, A.; MOSSMANN, M.; ROSSI, G.; GEIB, G.; FURLANETTO, T.W. Serum magnesium and proton-pump inhibitors use: A cross-sectional study. **Rev Assoc Med Bras**. v. 59, n. 3, p. 276-279, 2013.

FERNER, R. E. Harms from medicines: inevitable, in error or intentional. **Br J Clin Pharmacol**. v. 77, n. 3, p. 403–409, 2013.

FRASER, L.A.; LESLIE, W.D.; TARGOWNIK, L.E.; PAPAIOANNOU, A.; ADACHI, J.D. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. **Osteoporos Int**. v. 24, p. 1161–1168, 2013.

FORCADA, E. P. et al. **Documento de Consenso Patología Digestiva**. 2. ed. 2014. cap. Tratamiento Farmacológico. p. 41-53.

GARCÍA RODRÍGUEZ, L. A.; RUIGO´MEZ, A.; WALLANDER, M-A.; SAGA JOHANSSON, S. Acid-suppressive Drugs and Community-acquired Pneumonia. **Epidemiology**. v. 20, n. 6, 2009.

GARRISON JR., L. P.; TOWSE, A.; BRESNAHAN, B. W. Assessing a structured, quantitative health outcomes approach to drug risk-benefit analysis. **Health Affairs**, v. 26, n. 3, p. 684–695, 2007.

GAZARIAN, M.; KELLY, M.; MCPHEE, J.R.; GRAUDINS, L.V.; WARD, R.L.; CAMPBELL, T.J. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. **Med J Aust**. v. 185, n. 10, p. 544-548, 2006.

GEORGE, C.J.; BEATRIZ, K.; ROSS, J.S. Appropriate Proton Pump Inhibitor Use Among Older Adults: A Retrospective Chart Review. **The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**. v. 6, n. 5, p. 249-254, 2008.

GUIDONI, C. M.; BALDONI, A. O.; OBRELI-NETO, P. R.; PEREIRA, L. R. L. Fontes de Informações sobre interações medicamentosas: há concordância entre elas? . **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 9, n. 2, p. 84-91, 2011.

GUO J. J.; PANDEY, S.; DOYLE J.; BIAN B.; LIS, Y.; RAISCH D. W. A Review of Quantitative Risk–Benefit Methodologies for Assessing Drug Safety and Efficacy— Report of the ISPOR Risk–Benefit Management Working Group. **Value Health**, v.13, n.5, p.657-666, 2010.

HÄRMARK, L.; WIEL, H.E.; GROOT, M.C.H.; GROOTHEEST, A.C. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. **Br J Clin Pharmacol**. v. 64, n.6, p. 819-823, 2007.

HARDING, S.M.; RICHTER, J.E.; GUZZO, M.R.; SCHAN, C.A.; ALEXANDER, R.W.; BRADLEY, L.A. Asthma and Gastroesophageal Reflux: Acid Suppressive Therapy Improves Asthma Outcome. **The American Journal of Medicine**. v. 100 p. 395-405, 1996.

HOLBROOK, A.; SCHULMAN, S.; WITT, D.M.; VANDVIK, P.O.; FISH, J.; KOVACS, M.J.; SVENSSON, P.J.; VEENSTRA, D.L.; CROWTHER, M.; GUYATT, G.H.; American College of Chest Physicians. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**. v. 141, 2 Suppl., p.e152S-84S, 2012.

HOOGERWERF, W.A.; PASRICHA, P.J. Agentes usados para o controle da acidez gástrica e no tratamento de úlceras pépticas e da doença do refluxo gastroesofágico. In: BRUNTON, L. L. et al (Edt.). **Goodman & Gilman manual de farmacologia e terapêutica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

HORN J. The proton-pump inhibitors: similarities and differences. **Clin Ther.** v. 22, n. 3, p. 266-280, 2000.

JONVILLE-BERA, A.P.; BERA, F.; AUTRET-LECA, E. Are incorrectly used drugs more frequently involved in adverse drug reactions? A prospective study. **Eur J Clin Pharmacol.** v. 61, n. 3, p. 231-236, 2005.

KAUFMAN, S. S.; LYDEN, E. R.; BROWN, C. R.; DAVIS, C. K.; ANDERSEN, D. A.; OLSEN, K. M.; BERGMAN, K. L.; HORSLEN, S. P.; SUDAN, D. L.; FOX, I. J.; SHAW Jr., b. w.; LANGNAS, A. N. Omeprazole therapy in pediatric patients after liver and intestinal transplant. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** v.34, n.2, p. 194–198, 2002.

KHALILI, H.; HUANG, E.S.; BRIAN, J. C.; CAMARGO JR C.A.; FESKANICH, D.; CHAN, A. T. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. **BMJ.** 344:e372, 2012.

KOOP, H.; BACHEM, MG. Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. **J Clin Gastroenterol.** v.14, n. 4, p. 288-292, 1992

KORNBLITH, A.; HEARD, K. Reliability and validity of 5 databases for the identification of warfarin-medication interactions. **Clin Appl Thromb Hemost.** v.17, n. 6, p. E95-7, 2011.

KOULOOURIDIS, I.; ALFAYEZ, M.; TIGHIOUART, H.; MADIAS, N. E.; KENT, D. M.; PAULUS J. K.; JABER, B. L. Out-of-hospital use of proton pump inhibitors and hypomagnesemia at hospital admission: a nested case-control study. **Am J Kidney Dis.** v. 62, n. 4, p. 730-737, 2013.

LAM, J.R.; SCHNEIDER, J.L.; Z., W.; CORLEY, D. A. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. **JAMA.** v.310, n. 22 , 2013.

LARSON, C.; CAVUTO, N. J.; FLOCKHART, D. A.; WEINBERG, R. B. Bioavailability and efficacy of omeprazole given orally and by nasogastric tube. **Dig Dis Sci.** v. 41, n. 3, p. 475-479, 1996.

LEBWOHL, B.; SPECHLER, S.J.; WANG, C.T.; GREEN, P.H.R.; LUDVIGSSON, J.F. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease. **Digestive and Liver Disease.** v. 46, p.36–40, 2014.

LINSKY, A.; GUPTA, K.; LAWLER, E.V.; FONDA, J.R.; HERMOS, J.A. Proton Pump Inhibitors and Risk for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. **Arch Intern Med.** v.170, n. 9, p. 772-778, 2010.

LOBERA, T.; NAVARRO, B.; POZO, M.D.; GONZÁLEZ, I.; BLASCO, A.; ESCUDERO, R.; VENTURINI, M.; ALARCÓN, E. Nine Cases of Omeprazole Allergy: Cross-Reactivity Between Proton Pump Inhibitors. **J Investig Allergol Clin Immunol.** v.19, n. 1, p. 57-60, 2009.

MASTROIANNI, P. C.; ABJAUDE, S. A. R.; VARALHO, F. R. Avaliações farmacoeconômicas em vigilância de medicamentos. **Revista Saúde & Ciências On Line**, v. 3, n. 2, p. 43-57, 2014.

MASTROIANNI, P.C.; VARALLO, F.R.; BARG, M.S.; NOTO, N.A.; GALDURÓZ, J.C.F. Contribuição do uso de medicamentos para internação hospitalar. **Braz. J. Pharm. Sci.** v. 45, n. 1, p. 163-70, 2009.

MARTÍ-CABRERA, M.; MARTI-MASANET, M.; RÍOS-NAVARRO, C.; PEÑALVER, M. P.; MOTAI, J. V. E. Proton pump inhibitors and calcium homeostasis. **Rev. Cubana Invest. Bioméd.** v. 32, n. 4, 2013.

MCCOLL, K. E. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. **Am J Gastroenterol.** 104 Suppl 2:S5-9., 2009.

MCINTYRE, J.; CONROY, S.; AVERY, A.; CORNS, H.; CHOONARA, I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. **Arch Dis Child.**, v. 83, n. 6, p. 498-501, 2000.

MENEGASSI, V.S.; CZECZKO, L.E.A.; CZECZKO, L.S.G.; IOSHII, S.O.; PISANI, J.C.; RAMOS JUNIOR, O. Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacientes com uso crônico de inibidores de bomba de prótons. **ABCD Arq Bras Cir Dig.** v. 23, n. 3, p. 145-149, 2010.

MICROMEDEX. Micromedex Healthcare Series. Base de referência que contém informações sobre medicamentos, etiologia, patologia, epidemiologia, diagnóstico, tratamento, educação do paciente, referências bibliográficas e literatura relacionada. 2013. Disponível em: <http://www-thomsonhccom.ez67.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/>. Acesso em: 19 Fev. 2013.

MURIITHI, A. K.; LEUNG, N.; VALERI, A. M.; CORNELL, L. D.; SETHI, S.; FIDLER, M. E.; NASR, S. H. Biopsy-Proven Acute Interstitial Nephritis, 1993-2011: A Case Series. **Am J Kidney Dis.**, v. 64, n.4, p. 558-566, 2014.

MUHLBAUER, B.; JANHSEN, K.; PICHLER, J.; SCHOETTLER, P. Off-label use of prescription drugs in childhood and adolescence: an analysis of prescription patterns in Germany. **Dtsch Arztebl Int.**, v.106, n. 3, p. 25-31, 2009.

MYERS, R. P.; MCLAUGHLIN, K.; HOLLOWBY, D. J. Acute Interstitial Nephritis Due to Omeprazole. **THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY**, v. 96, n. 12, p. 3428-3421, 2001.

NELSON, J.C.; COOK, A.J.; YU, O.; DOMINGUEZ, C.; ZHAO, S.; GREENE, S.K.; FIREMAN, B.H.; JACOBSEN, S.J.; WEINTRAUB, E.S.; JACKSON, L.A. Challenges in the design and analysis of sequentially monitored postmarket safety surveillance evaluations using electronic observational health care data. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.** v. 21, n. 1, p. 62-71, 2012.

OMS. Organização Mundial da Saúde. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 2010. Disponível em: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>. Acesso em: 19 Fev. 2013.

OLSEN, K. M.; BERGMAN, K. L.; KAUFMAN, S. S.; REBUCK, J. A.; COLLER, D. S. Omeprazole pharmacodynamics and gastric acid suppression in critically ill pediatric transplant patients. **Pediatr Crit Care Med**, n.2, p. 232–237, 2001.

PALAZÓN, M.E.; MORENO, B.C. Inibidores de la bomba de protones, ¿la protección mal entendida?. **Formación Médica Continuada en Atención Primaria**. 18, n. 5, p. 243-247, 2011.

PAPANIKOLAOU, P.N.; CHRISTIDI, G.D.; IOANNIDIS, J.P.A. Comparison of evidence on harms of medical interventions in randomized and nonrandomized studies. **CMAJ**. v.174, n. 5, p. 635-641, 2006.

PEREIRA, J.S.P.; SETTE, I.M.F.; BELÉM, L.F.; SILVA JÚNIOR, E.D.; OLIVEIRA, A.R.; BARBOSA, J.A.A. Estudo de utilização de medicamentos na clínica médica. **Rev Bras Farm**, v. 89, n. 3, p. 267-271, 2008.

PHAM, C. Q.; REGAL, R. E.; BOSTWICK, T. R.; KNAUF, K. S. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. **Ann Pharmacother**. v. 40, n. 7-8, p. 1261-1266, 2006.

PHILLIPS, J. O.; METZLER, M.H.; PALMIERI, M.T.; HUCKFELDT, R.E.; DAHL, N.G. A prospective study of simplified omeprazole suspension for the prophylaxis of stress-related mucosal damage. **Crit Care Med**, v.24, n.11, p.1793–1800, 1996.

PIRMOHAMED, M.; BRECKENRIDGE, A.M.; KITTERINGHAM, N.R.; PARK, B.K.. Adverse Drug Reactions. **British Medical Journal**, v. 316, p.1295-1298, 1998.

PROESMANS, M.; BOECK, K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhoea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. **Eur J Pediatr.** v. 162, p. 760–763, 2003.

QUERCIA, R. A.; CHENGDE, F.; XINCHUN, L.; CHOW, M. S. S. Stability of omeprazole in an extemporaneously prepared oral liquid. **Am J Health-Syst Pharm,** v.54, p. 1833-1836, 1997.

RAMÍREZ, E.; CABAÑAS, R.; LASERNA, L. S.; FIANDOR, A.; TONG, H., PRIOR, N.; CALDERÓN, O.; MEDRANO, N.; BOBOLEA, I.; FRÍAS, J.; QUIRCE, S. Proton pump inhibitors are associated with hypersensitivity reactions to drugs in hospitalized patients: a nested case-control in a retrospective cohort study. **Clinical & Experimental Allergy.** v. 43, 344–352, 2012.

RODRÍGUEZ, L. A. G.; RUIGÓMEZ, A.; WALLANDER, M. A.; JOHANSSON; S. Acid-suppressive Drugs and Community-acquired Pneumonia. **Epidemiology.** v. 20, N. 6, 2009.

RODRÍGUEZ, S. N. C.; VARGAS, J. C. C.; ZETINA, D. J. R. Hipomagnesemia asociada a inhibidores de bomba de protones. **Medicina Interna do México.** v.29, n.1, p. 62-66, 2013.

ROZICH, J. D.; HARADEN, C. R.; RESAR, R. K. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. **Qual Saf Health Care,** v. 12, p. 194–200, 2003.

ROUX, C.; GOLDSTEIN, J. L.; ZHOU, X.; KLEMES, A.; LINDSAY, R. Vertebral fracture efficacy during risedronate therapy in patients using proton pump inhibitors. **Osteoporos Int.** v.23, p. 277–284, 2012.

RUÍZ-ANTORÁN, B.; PIÑEIRO, R.; AVENDAÑO, C.; ROMÁN, E.; CILLERUELO, M.L.; GUTIÉRREZ-JUNQUERA, C.; CENTENO, G., CILLERUELO, M.J. Drug

Utilization and Off-label Drug Use in Spanish Pediatric Gastroenterology Outpatients. **JPGN**. v. 56, n. 2, p.173-177, 2013.

SAMPATHKUMAR, K.; RAMALINGAM, R.; PRABAKAR, A.; ABRAHAM A. Acute interstitial nephritis due to proton pump inhibitors. **Indian J Nephrol**, v.23, n.4, p. 304–307, 2013.

SÁNCHEZ-CUÉN, J.A.; IRINEO-CABRALES, A.B.; BERNAL-MAGAÑA, G.; PERAZA-GARAY, F.J. Inadequate prescription of chronic consumption of proton pump inhibitors in a hospital in Mexico. Cross-sectional study. **REV ESP ENFERM DIG**. v. 105, n. 3, p. 131-137, 2013.

SHARMA, V. K.; HEINZELMAN, E. J.; STEINBERG, E. N.; VASUDEVA, R.; HOWDEN, C. W. Non-encapsulated, intact omeprazole granules effectively suppress intragastric acidity when administered via a gastrostomy. **Am J Gastroenterol**, v.92, n.5, p.848–851, 1997.

STEVENS, V.; DUMYATI, G.; BROWN, J.; WIJNGAARDEN, E.V. Differential risk of *Clostridium difficile* infection with proton pump inhibitor use by level of antibiotic exposure. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**. v. 20, p. 1035–1042, 2011.

SINGH, M.; DHINDSA, G.; FRIEDLAND, S.; TRIADAFILOPOULOS, G. Long-term use of proton pump inhibitors does not affect the frequency, growth, or histologic characteristics of colon adenomas. **Aliment Pharmacol Ther**. v. 26, p.1051–1061, 2007.

SORIANO, L.C.; RUIGOMEZ, A.; JOHANSSON, S.; RODRIGUEZ, L.A.G. Study of the Association Between Hip Fracture and Acid-Suppressive Drug Use in a UK Primary Care Setting. **Pharmacotherapy**. 2014.

STORDAL, K.; JOHANNESDOTTIR, G. B.; BENTSEN, B. S.; KNUDSEN, P. K.; CARLSEN, K. C. L.; CLOSS, O.; HANDELAND. M.; HOLM, H. K.; SANDVIK, L. Acid

suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. **Arch Dis Child**. v. 90, p. 956–960, 2005.

TALLEY, N. J. Risks of proton-pump inhibitors: what every doctor should know. **MJA**. v.190, n.3, p. 109-110, 2009

TAMURA, T.; SAKAEDA, T.; KADAYAMA, K.; OKUNO, Y. Omeprazole- and Esomeprazole-associated Hypomagnesaemia: Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System . **International Journal of Medical Sciences**, v. 9, n. 5, p. 322-326, 2012.

THOMSON, A.B.R.; SAUVE, M.D.; KASSAM, N.; KAMITAKAHARA, H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. **World J Gastroenterol**. v.16, n.19, p. 2323-2330, 2010.

TURNER, S.; NUNN, A.J.; FIELDING, K.; CHOONARA, I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. **Acta Paediatr.**, v.88, n.9, p. 965-968, 1999.

VAN VLIET, E.P.; OTTEN, H.J.; RUDOLPHUS, A.; KNOESTER, P.D.; HOOGSTEDEN, H.C.; KUIPERS, E.J.; SIERSEMA, P.D.; Inappropriate prescription of proton pump inhibitors on two pulmonary medicine wards. **Eur J Gastroenterol Hepatol**. v. 20, n. 7, p. 608-612, 2008.

VARALLO, F. R. ; CAPUCCHO, H. C. ; PLANETA, C. S. ; MASTROIANNI, P. C. Possible adverse drug events leading to hospital admission in a Brazilian teaching hospital. **Clinics (USP. Impresso)**, v. 69, p. 163-167, 2014.

VON, E. L. M. E.; ALTMAN, D. G.; EGGER, M.; POCOCK, S. J.; GØTZSCHE, P. C.; VANDENBROUCKE, J. P.; STROBE INITIATIVE. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **J Clin Epidemiol**. v. 61, n. 4, p. 344-349, 2008.

ZWARENSTEIN, M.; GOLDMAN, J.; REEVES, S. Interprofessional collaboration: effects of practice based interventions on professional practice and health outcomes. **Cochrane Database Syst Rev.**, n. 3, 2009.

WALACE J. L. Prostaglandis, NSAIDs and mucosal defence. Wy doesn't the stomach digest itself? **Physiol Rev**, v.88, p. 1547-1565, 2008.

WEDEMEYER, R.S.; BLUME, H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. **Drug Saf**. v. 37, n. 4, p. 201-211, 2014.

WENSEL, T. M. Administration of Proton Pump Inhibitors In Patients Requiring Enteral Nutrition. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 34, n. 3, p. 143-160, 2009.

WESTERLUND, T.; MARKLUND, B. Assessment of the clinical and economic outcomes of pharmacy interventions in drug-related problems. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 34, p. 319-327, 2009.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION Uppsala Monitoring centre. **The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment**. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf>>. Acesso em: 18 set, 2009.







## APÊNDICE A – Roteiro de investigação (continuação)

### 5) Parâmetros clínicos e Dados laboratoriais:

Parâmetros	Referência													
Mg	1,9 a 2,5 mg/dL													
Na	138 a 148 mEq/L													
K	3,8 a 5,5 mEq/L													
Ca iônico	1,10-1,40 mEq/L													
Ca total	8,8 a 11,0 mg/dL													
Creatinina	0,5 a 1,2 mg/dL													
Ureia	15 a 45 mg/dL													
TGO	10-39 U/L													
TGP	10-45 U/L													
INR	2,5 a 4,0													
Proteína C reativa	< 6,0 mg/L													
Glicemia	60 a 100 mg/dL													
B12	210 a 980 pg/mL													

6) Iniciou o uso do omeprazol antes da hospitalização? ( ) SIM ( ) NÃO

Indicação do omeprazol: \_\_\_\_\_

Há quanto tempo você toma o medicamento omeprazol? \_\_\_\_\_

7) Na Preparação de dose unitária de medicamento houve subdivisão de forma farmacêutica ou transformação/derivação?

Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Dose	Via	Adequação posológica	Forma farmacêutica, via de administração e dose administrada.

## APÊNDICE A – Roteiro de investigação (continuação)

### III-EVOLUÇÃO CLÍNICA

PRM – Problema Relacionado ao <u>Medicamento</u>	Tipo	Intervenção Farmacêutica

### IV –EVENTOS ADVERSOS

#### 1) E.A. - Eventos Adversos

Evento Adverso observado	Medicamentos envolvidos	Causalidade	Tipo de E.A.: RAM, QT ou DV, EM, IT, Off label, IM, Intoxicação, Uso abusivo	Gravidade

#### 2) Há potenciais IM associados com omeprazol?

Interação medicamentosa	Classificação de acordo com <u>Lexi-Interact™</u> Online

### V-DESEFECHO CLÍNICO

Motivo da alta hospitalar: \_\_\_\_\_

O medicamento omeprazol foi efetivo? ( ) SIM ( ) NAO

O medicamento omeprazol foi seguro? ( ) SIM ( ) NÃO

Caso negativo para segurança, qual a gravidade dos EAM? ( ) GRAVE ( ) NAO GRAVE

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

## **APÊNDICE B – Procedimento Operacional Padrão do monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol.**

**1. Objetivo:** propor um procedimento para monitoramento do paciente exposto ou não exposto ao omeprazol.

**2. Aplicações:** as clínicas do Hospital Estadual de Américo Brasiliense.

**3. Responsabilidades:** cobrança por parte do farmacêutico responsável pela pesquisa e execução por todos que realizam o procedimento.

**4. Definições** (BRASIL, 2009):

**Desfecho Clínico:** “condição clínica final do usuário de medicamento após manifestação do evento adverso”.

**Efetividade do Medicamento:** “é a capacidade de um medicamento de produzir os efeitos benéficos pretendidos em um indivíduo de uma determinada população, em condições reais de uso”.

**Evento Adverso:** “qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento.

- Para efeito dessa norma considera-se evento adverso:
- Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos;
- Eventos Adversos por desvios da qualidade de medicamentos;
- Eventos Adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos;
- Interações medicamentosas;

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 95 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

- Inefetividade terapêutica, total ou parcial;
- Intoxicações relacionadas a medicamentos;
- Uso abusivo de medicamentos;
- Erros de medicação, potenciais e reais”.

**Evento Adverso Grave:** -são consideradas graves as situações apresentadas a seguir:

- Óbito.
- Ameaça à vida: Há risco de morte no momento do evento.
- Hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente: Hospitalização é um atendimento hospitalar com necessidade de internação. Também inclui um prolongamento da internação devido a um evento adverso.
- Incapacidade significativa ou persistente: É uma interrupção substancial da habilidade de uma pessoa conduzir as funções de sua vida normal.
- Anomalia congênita.
- Qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento
- Evento clinicamente significativo: É qualquer evento decorrente do uso de medicamentos que necessitam intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida, incapacidade significativa ou hospitalização”.

**Evento (Adverso) Não-Grave:** -qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios de evento adverso grave”.

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 96 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

**Inefetividade Terapêutica:** –ausência ou a redução da resposta terapêutica esperada de um medicamento, sob as condições de uso prescritas ou indicadas em bula”.

**Interação Medicamentosa:** –resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação do medicamento com outros medicamentos. Também pode decorrer da interação do medicamento com alimentos, substâncias químicas ou doenças. Os resultados de exames laboratoriais podem ter sua confiabilidade afetada por sua interação com medicamentos. A interação medicamentosa pode resultar em um aumento ou diminuição da efetividade terapêutica ou ainda no aparecimento de novos eventos adversos”.

**Reação Adversa A Medicamento:** —é qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualment e empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas”.

**Uso Não Aprovado De Medicamentos:** “abrange o uso não indicado na bula (*off-label*) e o uso de medicamentos não registrados”.

**Uso não indicado na bula (*off-label*):** –compreende o uso em situações divergentes da bula de um medicamento registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração”.

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 97 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

**Uso de Medicamentos Não Registrados:** incluem aqueles medicamentos cuja formulação foi modificada, os utilizados anteriormente à concessão do registro ou importados sem registro na Anvisa”.

#### **5. Símbolos e Abreviações:**

EAM: Evento Adverso

RAM: Reação Adversa ao Medicamento

EM: Erro de Medicação

#### **6. Instrumentos necessários:**

Bula do medicamento referência (ANVISA, 2009)

Categoria de Causalidade (WHO, 2009)

Lexi-Interact™ Online (Lexi-Interact™ Online, 2013)

Micromedex ® (MICROMEDEX, 2013)

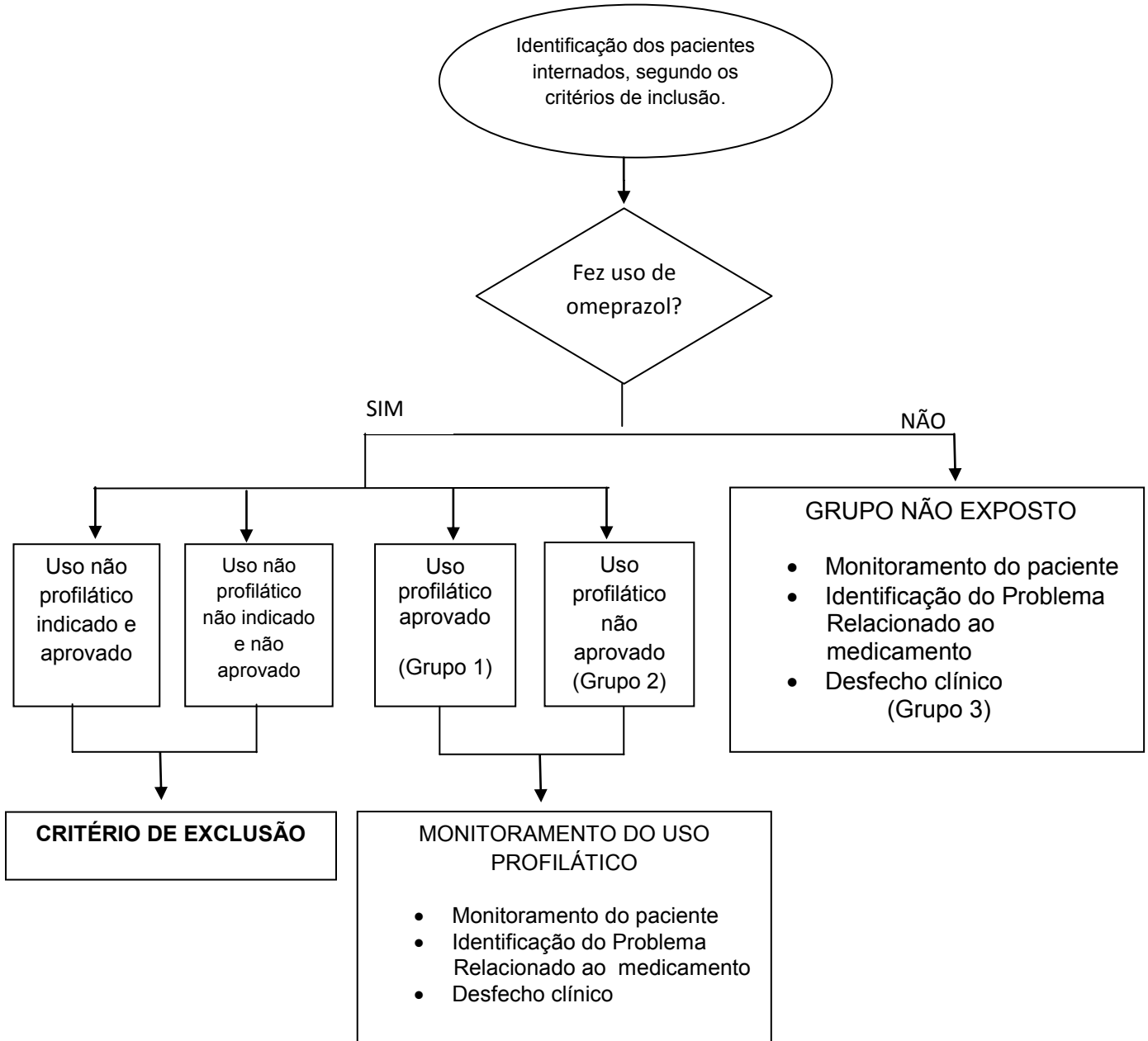
NCCMERP (NCCMERP, 2013)

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 98 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01
	N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

## 7.Fluxograma:

**Figura 1 – Fluxograma seleção e monitoramento dos grupos.**



<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

## 8.Procedimentos:

- 8.1.No computador, de uma das clínicas, clicar no ícone **Sistemas HCFMRP** (Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto) presente na área de trabalho.
- 8.2.Após, para executar o login, digitar o nome do Usuário e Senha e clicar em Conectar. O usuário e senha são individuais e fornecidos pelo responsável da área de Tecnologia de Informação (TI) do hospital HEAB.
- 8.3.No Sistemas HCFMRP encontrará três ícones: **ATHOS** (Apoio a Atenção Hospitalar), **Prescrição Eletrônica** (Prescrição Eletrônica Hospitalar) e **SIH** (Sistema Integrado de Informação Hospitalar).
- 8.4.Inicialmente, acessar o **SIH** que pode encontrar as abas: **Controle de Leitos, Enfermagem, Relatórios, Utilitários e Sair**.
- 8.5. No SIH acessar a aba **Relatórios** e em seguida clicar no item **Movimentação**.
- 8.6. Após abrir o item **Movimentação** terá os campos de **Tipo do Relatório** e **Período** subdivido em **Início** e **Final**.
- 8.7.No **Tipo de Relatório** observar se já esta selecionado o item **Internações**. O campo Tipo de Relatório subdivide em: **Internações, Altas, Óbitos < 24h, Óbitos > 24h, Transferências Entradas, Transferências Saídas e Pacientes Internados**.
- 8.8.Depois de selecionar **Internações** no campo **Tipo do Relatório**, selecionar as datas (dia/mês/ano) no item **Início** e **Final** no campo **Período**.
- 8.9. Sempre selecionar a mesma data no item **Início** e **Final** para verificar os pacientes que foram admitidos naquele dia e clicar em **Pesquisar**.

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 100 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	-------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

- 8.10. Acompanhar a data do dia anterior devido o critério de inclusão ser internação maior que 24 horas e, além disso, para ter certeza que todos pacientes já foram inclusos no sistema.
- 8.11. Verificar os pacientes que deram entrada nas alas: Semi-intensivo (S1 a S11), Cuidados Paliativos (P1 a P11), Clínica Médica (L1 a L11) e Moléstia Infecciosas (L12 a L21). Para facilitar a visualização, clicar na aba **Quarto**, pois assim coloca os quartos em ordem alfabética.
- 8.12. Copiar os dados **Quarto, Leito, Número de Registo e Nome do Paciente** de todos estes pacientes das alas selecionadas em um bloco de anotações físico para posteriormente verificar se os pacientes serão incluídos ou excluídos de acordo com o critério.
- 8.13. Após fechar a tela **Movimentação de Pacientes** clicando em **Sair**. Em seguida, clicar na aba **Sair do SIH**.
- 8.14. Neste momento, irá voltar para tela do **Sistemas HCFMRP**. Em seguida clicar no ícone **ATHOS**.
- 8.15. Ao abrir o **ATHOS**, no campo **Registro** digitar o número de registro de cada paciente anotado no bloco de anotações para verificar a inclusão ou exclusão do paciente.
- 8.16. Imediatamente aparecerão os dados do paciente (Nome do Paciente, Sexo, Cor, Cadastro do Paciente e Leito).
- 8.17. Na tela **ATHOS** terá as abas: **Exames, Alta Paciente, Atend. Clínico, Pesq. CID-10, Impressoras, Monit. Paciente, Imagens Medicas, Cirúrgico, Arquivos Digitais, Interconsulta e Internados**.
- 8.18. Verificar estes pacientes e observar quais são elegíveis na pesquisa. O critério de inclusão para os grupos expostos ao omeprazol e não expostos são os pacientes com tempo de internação igual ou superior a 24 horas.

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 101 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	-------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

- 8.19. Os pacientes não elegíveis são os pacientes incapacitados da comunicação (entubados, desorientados mentalmente, em isolamento); com dados insuficientes e prontuários incompletos **e pacientes que fazem uso de omeprazol com indicação não profilática, com ou sem uso indicado ou aprovado.**
- 8.20. Para verificar quais pacientes são elegíveis ou não na pesquisa, deve verificar em duas abas (**Alta Paciente e Atend. Clínico**).
- 8.21. Primeiramente clicar na aba **Alta Paciente**.
- 8.22. Após verificar o dia da **Entrada** e a **Data da Alta**, caso o paciente tenha alta ou óbito no período de menor que 24 horas, este paciente deve ser excluído.
- 8.23. No segundo momento, clicar na aba **Atend. Clínico** que será subdivido em **Observação/Avaliação Clínica; Evolução Clínica; Anestesia; Pedido de cirurgia**.
- 8.24. Clicar a **Evolução Clínica** e depois no ícone **Categoria**. Selecionar **Enfermagem** para verificar se o paciente esta em **Precaução/Isolamento, entubado ou desorientado mentalmente**. Caso tenha algum destes quesitos, o paciente deve ser excluído.
- 8.25. Os pacientes elegíveis para a pesquisa devem ser incluídos na ficha física denominada **“Ficha de Monitoramento”** (Apêndice A). Nesta ficha deve ser adicionado: o número crescente de acordo com a ordem de entrada na pesquisa, adicionar o nome do paciente, o registro hospitalar, data de admissão e data de alta, uso de omeprazol e houve EAM. Esta Ficha de Monitoramento tem objetivo de auxiliar e facilitar o pesquisador para o saber o número de pacientes para serem monitorados diariamente.

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 102 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	-------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

- 8.26. Os pacientes que não foram elegíveis no primeiro momento na aba **Alta Paciente** ou no segundo momento na aba **Atend. Clínico** devem ser incluídos na **-Ficha Exclusão**” (Apêndice B), juntamente com os outros dados requeridos, como número em ordem crescente, nome, registro hospitalar, data de admissão, motivo de exclusão e se uso de omeprazol. Esta informação se utiliza omeprazol deve ser analisada no ícone **Prescrição Eletrônica**, que será descrita posteriormente.
- 8.27. Para monitorar os pacientes incluídos na **-Ficha de Monitoramento**” deve utilizar um **Roteiro de Investigação** (Apêndice C).
- 8.28. O **Roteiro de Investigação** é dividido em cinco partes principais (I - **Identificação**, II – **Análise farmacoterapêutica**, III – **Evolução Clínica**, IV – **Eventos Adversos** e V – **Desfecho Clínico**), que devem ser preenchidas de acordo com as informações que são disponibilizadas a cada dia no sistema.
- 8.29. O **Roteiro de Investigação** deve ser usado para cada paciente com o número de **identificação** igual da **—Ficha de Monitoramento**”. Além disso, deve-se acrescentar a data atual no campo **DATA** no roteiro de investigação, a fim de conhecer quais dias foi realizado o acompanhamento daquele paciente.
- 8.30. Novamente no **ATHOS**, deve digitar o **Registro** do paciente. Após deve iniciar o preenchimento da ficha pela parte **I – Identificação**. Deve preencher o nome do paciente; o registro do paciente hospitalar; a identificação do leito; assinalar qual clínica médica o paciente esta internado; assinalar o sexo; escrever a raça, idade, data de nascimento, peso, altura e IMC. Os dados peso, altura e IMC podem ser encontrados em **Atend. Clínico/ Evolução Clínica/Categoria/Nutricionista**.

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 103 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	-------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

8.31. Também nesta parte **I – Identificação** deve-se anotar a data da internação, hora da internação, data da alta e tempo de internação. Estes dados são encontrados na aba **Alta Paciente**. O tempo de internação deve ser calculado e anotado quando o paciente receber alta.

8.32. Quando o paciente em acompanhamento recebe alta e após todos os dados necessários serem anotados no roteiro, no campo **DATA** deve-se fazer dois riscos paralelos abaixo da última data de acompanhamento do paciente, a fim de facilitar a visualização que o acompanhamento naquela ficha foi finalizado. Além disso, na **“Ficha de Monitoramento”** deve ser colocada a **data alta** em que o paciente deixou hospital, no campo designado para esta finalidade.

8.33. A parte II do roteiro de investigação é **Análise Farmacoterapêutica**. Nesta parte II contempla os itens:

- 8.33.1. Queixa do paciente;
- 8.33.2. Causa da internação;
- 8.33.3. Observação dos profissionais de saúde;
- 8.33.4. Medicamentos;
- 8.33.5. Parâmetros clínicos e dados laboratoriais;
- 8.33.6. Iniciou o uso de omeprazol antes ou depois da hospitalização;
- 8.33.7. Preparação de dose unitária de medicamento houve subdivisão de forma farmacêutica ou transformação/derivação?

8.34. No primeiro item **Queixa do Paciente** é para descrever a queixa principal do paciente que levou a internação que se encontra no **Atend. Clínico/ Observação e Avaliação Clínica**. Deve selecionar o dia da internação do paciente e copiar a **Queixa e Duração**. Depois deve avaliar toda a **Observação/Avaliação Clínica**, a partir destas

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 104 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	-------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

informações, o pesquisador deve analisar e assinalar se o motivo de internação foi um Evento Adverso a Medicamento ou um Problema de Saúde não tratado.

- 8.35. Na **Causa da internação** deve-se buscar na **Observação/Avaliação Clínica** e clicar no dia da internação para procurar a descrição Diagnóstico. Então, deve anotar o número do CID (Código Internacional de Doenças da OMS – Organização Mundial de Saúde) e a sua descrição deve anotar em Condição de saúde. Durante o acompanhamento do paciente em **Atend. Clínico/ Evolução Clínica/ Categorias/ Médico** podem surgir novos CID que também devem ser preenchidos. Além disso, para cada CID deve ter uma relação com a Causa de Internação. Assim escrever um P(primário) ou S(secundário) para analisar a causa de internação de acordo com cada CID. A causa primária é referente que aquela doença foi a principal causa para internação e deve ser o foco principal para o tratamento, sendo que sempre terá apenas uma principal e as demais serão sempre secundárias. Esta relação de P ou S pode variar de acordo com o acompanhamento dos profissionais de saúde, principalmente os médicos. Por isso, devem ser visualizados diariamente todos os comentários médicos.
- 8.36. No item de causa de internação pode também preencher a **Data Início** e **Data Final** de cada doença.
- 8.37. No **Roteiro de Investigação** na parte **Observação dos profissionais de saúde** contempla a descrição do relato sobre o paciente no momento da internação. Neste espaço, copiar o **Histórico da Moléstia Atual** na parte **Atend. Clínico/ Observação e Avaliação Clínica**.

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 105 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	-------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

- 8.38. No item II na parte **Medicamentos** deve ser anotado os medicamentos diários para monitoração do paciente. Para isso deve **Sair** do ATHOS, voltar para tela **Sistemas HCFMRP** e abrir o ícone **Prescrição Eletrônica**. Após abrir deve clicar na aba **Prescrição**. Em seguida na aba **Consultas** clicar em **Prescrição Médica** e depois **Consulta por Paciente**.
- 8.39. Após deve digitar **Número de Registro** do paciente e abre imediatamente todas as prescrições do paciente.
- 8.40. Neste campo deve abrir cada prescrição começando sempre pela prescrição do dia seguinte da internação, pois é incluso pacientes com internação maior de 24horas. Além disso, a primeira prescrição é possivelmente o atendimento do SEC – Sala de Estabilização Clínica e estes medicamentos prescritos possivelmente são apenas de imediato.
- 8.41. Copie o nome do medicamento, forma farmacêutica, dosagem, dose, via, posologia, data de início e anote o número da prescrição.
- 8.42. Com o acompanhamento diário, algumas prescrições podem ser manter, para estas escreva **—ide**” e anote o número da prescrição que se repete.
- 8.43. Caso tenha algum medicamento finalizado deve apenas anotar a data no campo Data Final do respectivo medicamento.
- 8.44. Caso tenha algum medicamento novo, após escrever **—ide**”, deve anotar todas as informações referente a este medicamento.
- 8.45. Verificar que quando houver algum processo de derivação ou transformação na forma farmacêutica, esta informação deve ser repassada para o item **—Preparação de dose unitária de medicamento houve subdivisão de forma farmacêutica ou transformação/derivação?”,** descrita mais a frente.

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 106 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	-------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

- 8.46. Para uma análise clínica da prescrição destes medicamentos, pode assinalar o campo E (efetivo), N (necessário) ou S(seguro) quando perceber qualquer problema relacionado ao medicamento.
- 8.47. O item **Medicamentos** deve ser acompanhado diariamente até a alta do paciente.
- 8.48. Após deve terminar de preencher o item Medicamento, clicar em **Close** na tela prescrição e em seguida clicar em **Fechar** a consulta de prescrições por paciente. Depois clicar em **Sair** do sistema **Prescrição Eletrônica**.
- 8.49. Novamente no sistema **Sistemas HCFMRP** abrir o ícone **ATHOS**.
- 8.50. No sistema **ATHOS** digitar o número do registro do paciente em **Registro** e imediatamente abre as informações do paciente.
- 8.51. Abra a aba **Exames** para o preenchimento do item **Parâmetros clínicos e Dados Laboratoriais** do roteiro de investigação.
- 8.52. Alguns parâmetros como magnésio, sódio, potássio, cálcio, creatinina, ureia, transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), Índice internacional normalizado (INR), proteína C reativa e glicemia já estão definidos para monitoramento com o valor de referência utilizado neste hospital. No entanto, existem algumas linhas em branco para que possa adicionar outros parâmetros de acordo com a exigência de cada paciente.
- 8.53. Lembrando que cada dia de exame deve ser anotado em uma coluna diferente.
- 8.54. Os valores dos parâmetros clínicos ou dados laboratoriais que estejam inferiores ou superiores com relação aos valores de referência devem ser sinalizados com um asterisco na parte superior direita do

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 107 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	-------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

valor (x\*). Esta medida é para facilitar a visualização e monitorização deste parâmetro.

- 8.55. No próximo item **Iniciou o uso de omeprazol antes ou depois da hospitalização** do roteiro de investigação deve abrir a aba **Atend. Clínico** do sistema ATHOS. Depois ir na aba **Observação/Avaliação Clínica** e ir no dia de internação do paciente.
- 8.56. Olhar a descrição **Medicamentos em USO** que são os medicamentos utilizados no domicílio e são registrados no momento da internação. Neste local verificar se o paciente já utilizava o medicamento omeprazol.
- 8.57. Caso não tenha nenhuma informação sobre medicamentos em uso em domicílio, deve ir no leito do paciente e pergunta-lo. Caso o paciente não saiba, questionar os parentes, os técnicos de enfermagem, a enfermagem, o médico ou o farmacêutico.
- 8.58. Deve assinalar **Sim** ou **Não** se iniciou o uso de omeprazol antes da hospitalização.
- 8.59. Caso o paciente tenha iniciado o uso do omeprazol na sua residência antes da internação, pergunta-lo qual a possível indicação e quanto tempo de uso para ser anotado nos campos **Indicação do omeprazol e Há quanto tempo de uso do omeprazol?**
- 8.60. Caso o paciente tenha iniciado o uso do omeprazol durante o período da internação, questionar o médico responsável para saber qual o motivo da indicação. Neste caso, o tempo final de uso é o tempo correspondente do primeiro dia de uso hospitalar até o momento da alta.
- 8.61. No item **Preparação de dose unitária de medicamento houve subdivisão de forma farmacêutica ou transformação/derivação?**

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 108 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	-------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

deve verificar se no item anterior **Medicamentos** se houve alguma alteração em desacordo com o modo aprovado do medicamento. Deve ficar atento e realizar uma associação entre os campos forma farmacêutica, dosagem, dose, via e posologia para que perceba se houve alguma derivação ou transformação farmacêutica. Caso ocorra alguma modificação, esta deve ser escrita nos campos: medicamento, forma farmacêutica, dosagem, dose e via.

8.62. No campo **adequação posológica** deve ser anotado se o medicamento sofreu o processo de derivação ou de transformação. No próximo campo, deve descrever com detalhe o processo sofrido o medicamento.

8.63. Na parte **III – Evolução Clínica** deve ser acompanhado e descrito os Problemas Relacionados ao Medicamento (PRM), o tipo de PRM e descrever qual intervenção farmacêutica foi realizada. A classificação deve ser segundo Cipolle et al., 2012.

8.64. Na parte **IV – Eventos Adversos** (EA) são divididos em:

8.64.1. Eventos Adversos

8.64.2. Potenciais interações medicamentosas com omeprazol

8.65. Na parte **IV – Eventos Adversos** (EA) são divididos em:

8.66. Em **Eventos Adversos** é destinada para descrever quaisquer eventos como reação adversa a medicamento (RAM), queixa técnica ou desvio de qualidade, erro de medicação (EM), inefetividade terapêutica, intoxicação, uso abusivo ou interação medicamentosa real. Nesta parte há os seguintes campos para serem preenchidos: evento adverso observado, principal medicamento envolvido, causalidade, tipo de EA e gravidade.

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 109 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	-------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

- 8.67. O EAM pode ser o motivo de internação e pode ser verificado em **Atend. Clínico** do sistema ATHOS e depois ir na aba **Observação/Avaliação Clínica**. Assim deve avaliar clinicamente se o motivo de internação foi devido algum problema relacionado ao medicamento tanto pela insegurança ou inefetividade do medicamento.
- 8.68. Também pode ser detectado algum EAM durante o acompanhamento do paciente descrito em **Atend. Clínico/ Evolução Clínica/ Geral** relatado por algum profissional ou ir diretamente no prontuário de um profissional específico em **Categorias/ ( Assistente Social ou Enfermagem ou Farmacêutico ou Fisioterapeuta ou Fonoaudiólogo ou Médico ou Nutricionista ou Psicólogo ou Terapeuta Ocupacional)**.
- 8.69. A partir da suspeita de um EAM pelo próprio pesquisador ou relatado por outro profissional, deve realizar uma medicina baseada em evidência buscando artigos sobre o caso, principalmente na base PubMed, e também realizar uma busca nas bases de dados Micromedex® (MICROMEDEX, 2013), na base UpToDate® (UPTODATE, 2014).
- 8.70. Caso seja uma RAM, a causalidade é realizada de acordo com Categoria de Causalidade (WHO, 2009).
- 8.71. Caso seja um EM, utiliza-se o campo causalidade para se avaliar a gravidade de acordo com NCC MERP (NCCMERP, 2001).
- 8.72. Para se avaliar a gravidade como Grave ou Não Grave deve utilizar a classificação da RDC 04/09 (BRASIL, 2009). Mesmo que seja um EM e já tenha a classificação do NCC MERP, deve utilizar a classificação da RDC 04/09 para se padronizar a gravidade do evento adverso.

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 110 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	-------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

- 8.73. Todos os EA encontrados devem ser repassados para a equipe multiprofissional que atende o paciente, principalmente para o médico responsável por este paciente.
- 8.74. Além disso, deve notificar qualquer suspeita de EA no formulário de notificação do hospital.
- 8.75. No item **Potenciais Interações Medicamentosas associadas com omeprazol** deve descrever as possíveis interações medicamentosas.
- 8.76. Estas potenciais interações com omeprazol devem ser consultadas em mais de uma fonte, pois existem diferentes informações. Assim este estudo utiliza as fontes: Lexi-Interact™ Online (Lexi-Interact™, 2013), Micromedex® (Micromedex, 2013) e bula do medicamento (ANVISA, 2009).
- 8.77. A classificação de gravidade destas interações medicamentosas será avaliada segundo Lexi-Interact™ Online (Lexi-Interact™, 2013), que classifica em A (nenhuma interação conhecida), B (nenhuma ação é necessária), C (monitorar a terapia), D (considerar modificação na terapia), e X (evite combinação).
- 8.78. Caso encontre alguma possível interação medicamentosa do nível D, X ou interação medicamentosa real, esta deve ser repassada para a equipe multiprofissional, principalmente para o médico responsável pelo paciente.
- 8.79. Caso encontre uma possível interação medicamentosa do nível A, B ou C, o pesquisador deve continuar a monitorar com mais afinco este paciente para verificar se a interação não se transforme em real.
- 8.80. Na parte **V – Desfecho Clínico** do roteiro de investigação deve ser avaliado a efetividade e segurança do omeprazol.

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 111 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	-------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

8.81. Na primeira pergunta deve assinalar **Sim** ou **Não** se verificado que o omeprazol foi inefetivo parcial ou total. Para isso observar possíveis comentários na parte IV – Eventos Adversos.

8.82. Na segunda pergunta deve assinalar **Sim** ou **Não** em relação se ocorreu uma RAM sendo o omeprazol o principal ou coadjuvante do evento. Para isso observar possíveis comentários na parte IV – Eventos Adversos.

8.83. Se houver uma RAM, assinalar **Grave** ou **Não Grave** na última pergunta. Esta gravidade pode ser conferida no campo gravidade na parte IV –Evento Adverso.

8.84. Por fim, **Sair do ATHOS** e depois **Sair do Sistemas HCFMRP**.

**Observações:** o responsável pela elaboração do POP é quem executa a atividade, quem conhece todo o processo da atividade a ser descrita. O responsável pelo POP que irá treinar os outros profissionais que também executarão a pesquisa. A farmacêutica clínica do hospital que aprovará o POP.

**Referências:**

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. PEPRAZOL: omeprazol. Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP n°: 25.125. MS n°: 1.0033.0097. São Paulo. Libbs Farmacêutica Ltda, 2009. Bula de medicamento. Disponível em:<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/default.asp> . Acesso em: 19 fev. 2013.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada n. 04, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. **Diário Oficial da União**. Brasília, 11 de fevereiro de 2009. Disponível

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 112 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	-------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

em: <http://www.in.gov.br/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=42&data=11/02/2009>.  
Acesso em: 23 mar. 2013.

CIPOLLE, R.J.; STRAND, L.M.; MORLEY, P.C. **Pharmaceutical care practice: the patient centered approach to medication management**. 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2012.

Lexi-Interact™ Online. Lexi-Comp's Comprehensive Drug-to-Drug, Drug-to-Herb and Herb-to-Herb Interaction Analysis Program. 2012. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/drug-interaction>. Acesso em: 19 fev. 2013.

MICROMEDEX Healthcare Series. Base de referência que contém informações sobre medicamentos, etiologia, patologia, epidemiologia, diagnóstico, tratamento, educação do paciente, referências bibliográficas e literatura relacionada. 2013. Disponível em: <http://www-thomsonhccom.ez67.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/>. Acesso em : 19 fev. 2013.

NCCMERP. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Index for categorizing medication errors, 2001. <http://www.nccmerp.org/merindex.htm>. Acesso 20 Jul. 2014.

UPTODATE. UpToDate é uma base de informações médicas, baseada em evidências, revisada por pares, publicada por uma companhia médica chamada UpToDate. Disponível em: <http://www.uptodate.com/pt/home>. Acesso em: 19 set. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Uppsala Monitoring centre. **The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment**. Disponível

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 113 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	-------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

em:<<http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf>>. Acesso em: 18 set, 2009.

## APÊNDICE

### APÊNDICE A – Lista dos pacientes elegíveis para a pesquisa.

#### FICHA DE MONITORAMENTO.

No.	Nome	Registro Hospitalar	Data início	Data final	Omeprazol	EAM	Mg

### APÊNDICE B – Lista dos pacientes que não foram elegíveis para pesquisa.

#### FICHA EXCLUSÃO

No.	Nome	Registro Hospitalar	ALA	Data início	Motivo	Omeprazol

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 114 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	-------------------





**Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol**

P.O.P. N°: 01

Versão: 01

N° pág.: 25

Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude  
Data: 21/11/2013Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo  
Em: 25/11/2013

## III-EVOLUÇÃO CLÍNICA

PRM – Problema Relacionado ao Medicamento	Tipo	Intervenção Farmacêutica

## IV -EVENTOS ADVERSOS

## 1) E.A. - Eventos Adversos

Evento Adverso observado	Medicamentos envolvidos	Causabilidade	Tipo de E.A.: RAM, QT ou DV, EM, IT, Off label, IM, Intoxicação, Uso abusivo	Gravidade

## 2) Há potenciais IM associados com omeprazol?

Interação medicamentosa	Classificação de acordo com Lexi-Interact™ Online

## V-DESFECHE CLÍNICO

Motivo da alta hospitalar: \_\_\_\_\_

O medicamento omeprazol foi efetivo? ( ) SIM ( ) NAO

O medicamento omeprazol foi seguro? ( ) SIM ( ) NAO

Caso negativo para segurança, qual a gravidade dos EAM? ( ) GRAVE ( ) NAO GRAVE

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01 N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

## ANEXOS

### ANEXO A – Algoritmo introspecção global (WHO, 2009).

#### 1) DEFINIDA

- Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, que ocorra em um espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento;
- Não pode ser explicado por doenças concomitantes, por outros medicamentos ou substâncias químicas;
- A resposta da retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível;
- O evento deve ser farmacológica ou fenomenologicamente definido;
- Reintrodução satisfatória, se necessário.

#### 2) Provável:

- Evento clínico, podendo incluir anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento;
- Improbabilidade de ser atribuído a doenças concomitantes, outros medicamentos ou substâncias químicas;
- Apresenta uma razoável resposta clínica após a retirada do medicamento;
- A informação de reintrodução não é necessária para completar a definição.

#### 3) Possível:

- Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento;
- Poderia também ser explicado por doença concomitante, outros medicamentos ou substâncias químicas;
- A informação sobre retirada do medicamento pode estar ausente ou não ser claramente reconhecida.

#### 4) Improvável:

- Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, que apresenta uma relação temporal com a administração de um medicamento;
- Determina uma improvável relação causal e no qual outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes oferecem explicações plausíveis.

#### 5) Condicional/ não classificado:

- Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, notificado como uma reação adversa;
- Mais dados são essenciais para uma avaliação apropriada ou os dados adicionais estão sob avaliação.

#### 6) Não acessível/ não classificado:

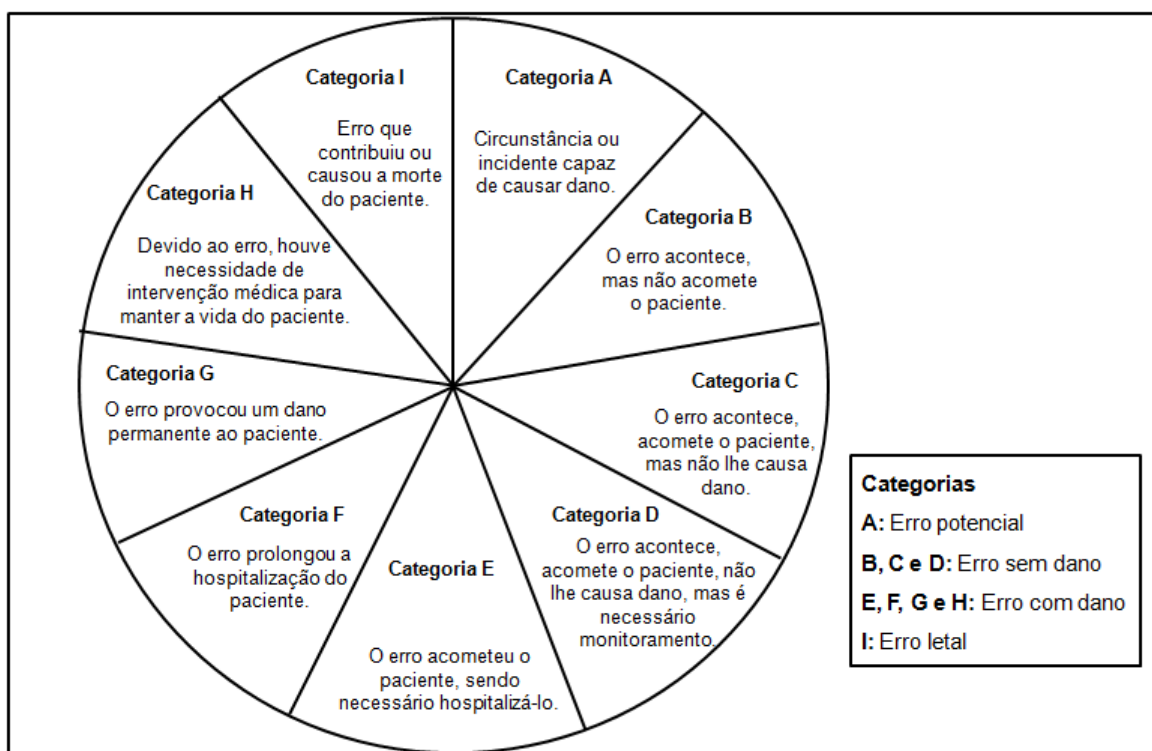
- Notificação sugerindo uma reação adversa que não pode ser julgada, porque a informação é insuficiente ou contraditória e não pode ser verificada ou suplementada.

**FONTE:** WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Uppsala Monitoring centre. **The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment.** Disponível em: <<http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf>>. Acesso em: 18 set, 2009

Aprovado em: 25/11/2013	POP N° 01	Versão 01	Cancelado em / /	Página 118 de 149
-------------------------	-----------	-----------	------------------	-------------------

<b>Assunto: Procedimento de monitoramento para avaliação do risco-benefício do omeprazol</b>	
P.O.P. N°: 01	Versão: 01
	N° pág.: 25
Elaborado: Samir Antonio Rodrigues Abjaude Data: 21/11/2013	Revisado e Aprovado por: Fabiana Rossi Varallo Em: 25/11/2013

**ANEXO B – Índice do National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) para caracterização dos erros de medicação (NCC MERP, 2001).**



**Fonte:** NCC MERP. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Index for categorizing medication errors, 2001. <http://www.nccmerp.org/merindex.htm>. Acesso em 20 Jul. 2014.

**APÊNDICE C – Causas principais de internação dos pacientes monitorados de acordo com as categorias do CID (n=96). Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013.**

<b>Categorias CID</b>	<b>n</b>
Algumas doenças infecciosas e parasitárias (A00-B99)	06
Neoplasias [tumores] (C00-D48)	06
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários (D50-D89)	03
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (E00-E90)	04
Transtornos mentais e comportamentais (F00-F99)	02
Doenças do sistema nervoso (G00-G99)	01
Doenças do olho e anexos (H00-H59)	-
Doenças do ouvido e da apófise mastoide (H60-H95)	-
Doenças do aparelho circulatório (I00-I99)	22
Doenças do aparelho respiratório (J00-J99)	16
Doenças do aparelho digestivo (K00-K93)	06
Doenças da pele e do tecido subcutâneo (L00-L99)	06
Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo (M00-M99)	03
Doenças do aparelho geniturinário (N00-N99)	08
Gravidez, parto e puerpério (O00-O99)	-
Algumas afecções originadas no período perinatal (P00-P96)	-
Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas (Q00-Q99)	-
Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte (R00-R99)	11
Lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas (S00-T98)	01
Causas externas de morbidade e de mortalidade (V01-Y98)	01
Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde (Z00-Z99)	-
Códigos para propósitos especiais (U00-U99)	-
<b>TOTAL</b>	<b>96</b>

**Nota:** CID – Classificação Internacional de Doenças (OMS, 2010).

**APÊNDICE D – Causas principais de internação dos pacientes monitorados de acordo com as categorias do CID (n=427). Américo Brasiliense. Agosto a Outubro de 2013 e Dezembro de 2013 a Maio de 2014.**

<b>Categorias CID</b>	<b>n</b>
Algumas doenças infecciosas e parasitárias (A00-B99)	27
Neoplasias [tumores] (C00-D48)	34
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários (D50-D89)	12
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (E00-E90)	28
Transtornos mentais e comportamentais (F00-F99)	11
Doenças do sistema nervoso (G00-G99)	08
Doenças do olho e anexos (H00-H59)	02
Doenças do ouvido e da apófise mastoide (H60-H95)	-
Doenças do aparelho circulatório (I00-I99)	79
Doenças do aparelho respiratório (J00-J99)	86
Doenças do aparelho digestivo (K00-K93)	16
Doenças da pele e do tecido subcutâneo (L00-L99)	15
Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo (M00-M99)	11
Doenças do aparelho geniturinário (N00-N99)	31
Gravidez, parto e puerpério (O00-O99)	01
Algumas afecções originadas no período perinatal (P00-P96)	-
Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas (Q00-Q99)	02
Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte (R00-R99)	49
Lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas (S00-T98)	05
Causas externas de morbidade e de mortalidade (V01-Y98)	06
Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde (Z00-Z99)	04
Códigos para propósitos especiais (U00-U99)	-
<b>TOTAL</b>	<b>427</b>

**Nota:** CID – Classificação Internacional de Doenças (OMS, 2010).

## APÊNDICE E – Lista de eventos adversos a medicamentos.

N. Not.	EAM	Presença de omeprazol	Relato breve	Tipo	Classif. OMS	Gravidade de NCC MERP	Gravidad.	Medicamento suspeito
1	Hipercalcemia	Sim (profilático aprovado)	Na monitorização do paciente observou o aumento do potássio no mesmo dia que adicionou losartana. K: 5,3(13/08) - 6,0(15/08) - 4,8 (16/08) - 4,4(17/08)	RAM	Provável	-	Não grave	losartana
2	Bradicardia com bigeminismo	Sim (profilático aprovado)	No dia 27/08, houve a evolução do médico que aumentou o atenolol para 50mg/dia, anteriormente 25mg/dia, para tentar melhorar a extra-sístolia. No entanto, no dia 28/08, o médico observou no paciente a bradicardia com bigeminismo e assim suspendeu o atenolol.	RAM	Provável	-	Grave	atenolol
3	Embolia pulmonar sem menção de cor pulmonale aguda	Não	Mal estar e dor em queimação precordial que desencadeou o diagnóstico de embolia pulmonar sem menção de cor pulmonale agudo.	RAM	Definida	-	Grave	Diane®
4	Hipercalcemia	Não	O paciente estava sendo monitorado o potássio evoluindo de 1,7 mEq/L (13/08); 4,0 (15/08); 5,6 (16/08); 4,9 (18/08); 6,1 (21/08) e 5,5 (23/08). Considerando a referência 3,8 a 5,5 mEq/L.	RAM	Provável	-	Não grave	espironolactona
5	Erupção cutânea e descamação em toda epiderme	Não	Paciente relata há 2 meses quadro difuso de infiltração cutânea, lesões nas mucosas e mãos. Este episódio ocorreu após utilizar carbamazepina	RAM	Provável	-	Grave	carbamazepina
6	Dor em hipogastro	Não	A paciente relatou aos médicos, no prontuário (dia 31/08 e 03/09), dor em hipogastro. Assim o medicamento suspeito é o AAS, que a paciente utiliza antes da internação.	RAM	Possível	-	Não grave	ácido acetilsalicílico
7	Erro na dose do medicamento	Não	Foram prescritos cinco comprimidos do medicamento. No entanto, seria correto um comprimido de 5mg.	EM	-	B	Não grave	nitrazepam

**APÊNDICE E – Lista de eventos adversos a medicamentos (continuação).**

N. Not.	EAM	Presença de omeprazol	Relato breve	Tipo	Classif. OMS	Gravidade de NCC ME RP	Gravidade.	Medicamento suspeito
8	Teve hemorragia digestiva e ainda apresenta melena	Sim (profilático aprovado)	O paciente, segundo relato da filha, esteve internado em outro hospital devido AVC e hemorragia digestiva. No entanto, o paciente foi internado neste hospital com febre e melena. O medicamento suspeito é o AAS.	RAM	Possível	-	Grave	ácido acetilsalicílico
9	Sonolência	Sim (profilático não aprovado)	Paciente apresentou sonolência após uso da risperidona.	RAM	Provável	-	Não grave	risperidona
10	Delirium	Não	O médico relatou no prontuário dia 04/09 que observou delirium e sonolência e suspendeu o clonazepam.	RAM	Provável	-	Não grave	clonazepam
	Sonolência			RAM	Possível	-	Não grave	
11	Erro na posologia do medicamento	Não	A posologia do medicamento era 1mg, mas foi prescrito 10mg.	EM	-	B	Não grave	clonazepam
12	Tontura	Sim (profilático não aprovado)	Paciente apresentou tontura e queda, e apresentou dor no hipogastro. Suspeita-se que EAM sejam relacionados a inefetividade do omeprazol.	RAM	Possível	-	Grave	omeprazol
	Dor em hipogastro			IT	Provável	-	Grave	
13	INR alargado 7,45	Sim (profilático aprovado)	Paciente internado devido o INR alargado. Suspeita-se que pode ter sido uma interação medicamentosa entre varfarina e omeprazol, pois o uso concomitante pode elevar o INR. (INR: 07/07: 7,45 - 08/09: 6,69)	IM	Definida	-	Grave	interação de varfarina e omeprazol
14	Dor epigástrica	Sim (profilático não aprovado)	Paciente refere dor epigástrica mesmo fazendo uso de omeprazol, sendo este indicado para proteção da mucosa gástrica contra antibiótico.	IT	Provável	-	Não grave	omeprazol
15	Dispneia	Não	Há cerca de 10 dias vem apresentando piora progressiva de dispneia que a paciente associa com a medicação iniciada na última internação (diltiazem).	RAM	Possível	-	Grave	diltiazem

**APÊNDICE E – Lista de eventos adversos a medicamentos (continuação).**

N. Not.	EAM	Presença de omeprazol	Relato breve		Tipo	Classif. OMS	Gravidade de NCC ME RP	Gravidad.	Medicamento suspeito
16	Diarréia	Não	A paciente após iniciar o uso de Glifage XR® relatou diarreia e por isso para o uso deste medicamento. No entanto, a paciente foi internada devido a manutenção de glicosimetrias acima de 300 em todos os horários.		RAM	Definida	-	Não grave	cloridrato de metformina
17	Diarreia	Não	A paciente refere diarreia de início pela manhã. Tal feito pode ter sido pelo uso da ceftriaxona.		RAM	Provável	-	Não grave	ceftriaxona
18	Hiponatremia	Não	Sódio:	Potássio:	RAM	Provável	-	Não grave	fluoxetina e enalapril
	137 (08/10)		5,0 (08/10)						
			138 (10/10)	4,8 (10/10)					
			129 (22/10)	5,7 (22/10)					
	Hipercalemia		126 (23/10)	4,8 (23/10)	RAM	Provável	-	Não grave	
			122 (24/10)	5,4 (24/10)					
			134 (26/10)	5,5 (26/10)					
19	Anemia hemolítica	Sim (profilático não aprovado)	Omeprazol causou anemia hemolítica na paciente		RAM	Definida	-	Grave	omeprazol
20	Sonolência	Não	No dia 16/12 o médico diminui dose de risperidona para 1,0mg 12/12h e suspendeu mirtazapina visto sonolência. Além disso, no dia 17/12 diminuiu novamente dose de risperidona. Visto sonolência deixou 1 mg apenas à noite mantendo suspensa mirtazapina e memantina até recuperação do nível de consciência.		RAM	Definida	-	Não grave	mirtazapina

**APÊNDICE E – Lista de eventos adversos a medicamentos (continuação).**

N. Not.	EAM	Presença de omeprazol	Relato breve	Tipo	Classif. OMS	Gravidade de NCC MERP	Gravidad.	Medicamento suspeito																		
21	Aumento do potássio	Não	<p>O paciente houve aumento do potássio durante o uso de espironolactona. Este medicamento foi suspenso dia 19/12/13.</p> <p>Potássio:</p> <p>3,0 (13/12) 3,8 (15/12) 4,2 (16/12) 5,2 (19/12) 4,4 (20/12) 5,0 (21/12) 4,9 (23/12)</p>	RAM	Possível	-	Não grave	espironolactona																		
22	Erro na dose do medicamento	Não	Foi prescrito 1mg de meropenem injetável, sendo que o frasco-amp possui 500mg.	EM	-	B	Não grave	meropenem																		
23	Anemia hemolítica	Sim (profilático não aprovado)	<p>Após prescrição de Bactrim® (sulfametoxazol 400g+trimetoprima 80mg 2comp 01/D), foi associado a anemia hemolítica. Iniciou em 10/01</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Hemoglobina:</th> <th>Eritrócito:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10,0 (10/01)</td> <td>3,37 (10/01)</td> </tr> <tr> <td>10,4 (13/01)</td> <td>3,44 (13/01)</td> </tr> <tr> <td>9,0 (22/01)</td> <td>3,02 (22/01)</td> </tr> <tr> <td>8,1 (27/01)</td> <td>2,71 (27/01)</td> </tr> <tr> <td>7,3 (30/01)</td> <td>2,12 (30/01)</td> </tr> <tr> <td>7,9 (01/02)</td> <td>2,57 (01/02)</td> </tr> <tr> <td>7,9 (02/02)</td> <td>2,58 (02/02)</td> </tr> <tr> <td>8,3 (04/02)</td> <td>2,47 (04/02)</td> </tr> </tbody> </table>	Hemoglobina:	Eritrócito:	10,0 (10/01)	3,37 (10/01)	10,4 (13/01)	3,44 (13/01)	9,0 (22/01)	3,02 (22/01)	8,1 (27/01)	2,71 (27/01)	7,3 (30/01)	2,12 (30/01)	7,9 (01/02)	2,57 (01/02)	7,9 (02/02)	2,58 (02/02)	8,3 (04/02)	2,47 (04/02)	RAM	Definida	-	Grave	Bactrim®
Hemoglobina:	Eritrócito:																									
10,0 (10/01)	3,37 (10/01)																									
10,4 (13/01)	3,44 (13/01)																									
9,0 (22/01)	3,02 (22/01)																									
8,1 (27/01)	2,71 (27/01)																									
7,3 (30/01)	2,12 (30/01)																									
7,9 (01/02)	2,57 (01/02)																									
7,9 (02/02)	2,58 (02/02)																									
8,3 (04/02)	2,47 (04/02)																									
24	Sangramento TGI	Sim (profilático não aprovado)	Em 26/01/14 paciente apresenta enterorragia há três dias e relata melhora da intensidade no decorrer dos dias, hoje apresentou enterorragia no ato evacuatório de pequena quantidade.	RAM	Possível	-	Grave	heparina sódica																		

**APÊNDICE E – Lista de eventos adversos a medicamentos (continuação).**

N. Not.	EAM	Presença de omeprazol	Relato breve		Tipo	Classif. OMS	Gravidade de NCC MERP	Gravidad.	Medicamento suspeito
25	Tosse seca	Sim (profilático não aprovado)	O paciente relatou que após alta do dia 26/12 ocorreu tosse seca que estava relacionada com o uso de itraconazol 100mg(12x12h). Ele relatou que nesta internação o médico suspendeu itraconazol.		RAM	Improvável	-	Não grave	itraconazol
26	Piora da função renal	Não	Com a administração de uma dose baixa de enalapril o paciente apresentou piora da função renal.  Creatinina: (14/02) 1,7 e (15/02) 1,6. (0,5 a 1,2 mg/dL)		RAM	Provável	-	Não grave	enalapril
27	Erro na dosagem do medicamento	Sim (profilático não aprovado)	Foram prescritos 16mg de ácido fólico, sendo que o comprimido deste possui 15mg.		EM	-	B	Não grave	ácido fólico
28	Erro na dose do medicamento	Não	Foram prescritos 10 comprimidos do medicamento em vez de 10mg.		EM	-	B	Não grave	excitalopram
29	Vômito	Não	Paciente constipado, interna para realização de colonoscopia, no entanto apresentou vômito após manitol e não teve nenhuma evacuação.		RAM	Provável	-	Grave	manitol
30	Rash cutâneo	Não	Apresentou rash cutâneo devido uso de dipirona. Anteriormente houve reação alérgica cutânea com uso de Tandrilax®.		RAM	Provável	-	Grave	dipirona
31	Intoxicação por digoxina	Sim (profilático não aprovado)	Paciente foi internado com diarreia e vômito com suspeita de intoxicação por digoxina.  Digoxina (referência: 0,90 a 2,00ng/mL) = 0,35ng/mL – 28/02/14		RAM	Possível	-	Grave	digoxina
32	Elevação dos níveis de transaminases	Não	TGO(10-39U/L): 271(20/02) 150 (25/02) 37 (02/03)	TGP(10-45U/L): 219 (20/02) 188(25/02) 48 (02/03)	RAM	Possível	-	Grave	fluconazol

## APÊNDICE E – Lista de eventos adversos a medicamentos (continuação).

N. Not.	EAM	Presença de omeprazol	Relato breve	Tipo	Classif. OMS	Gravidade de NCC ME RP	Gravidad.	Medicamento suspeito
33	Erro na dosagem do medicamento	Não	Foram prescritos 1000g do medicamento em vez de 1000mg.	EM	-	B	Não grave	amoxicilina + clavulanato
34	Erro na dosagem do medicamento	Não	Foi prescrito 1mg do medicamento, sendo que o comprimido deste possui 40mg.	EM	-	B	Não grave	furosemida
35	Duplicidade de medicamento	Sim (profilático aprovado)	O medicamento clopidogrel foi prescrito duas vezes na mesma prescrição.	EM	-	B	Não grave	clopidogrel
36	Erro na dosagem do medicamento	Não	Foram prescritos 130 frascos do medicamento em vez de 130mL.	EM	-	B	Não grave	enema de fosfatos
37	Hiperemia da face	Não	Após a administração de captopril 50mg no dia 11/03 as 18h houve o aparecimento de hiperemia de face.	RAM	Provável	-	Grave	captopril
38	Erro na dosagem do medicamento	Não	Foi prescrito 500g do medicamento em vez de 500mg.	EM	-	B	Não grave	ampicilina
39	Duplicidade de medicamento	Sim (profilático não aprovado)	O medicamento foi prescrito duas vezes na mesma prescrição, mas em formas farmacêuticas diferentes.	EM	-	C	Não grave	omeprazol
40	Erro na dose do medicamento	Não	Foi prescrito 10 comprimidos do medicamento em vez de 10mg.	EM	-	B	Não grave	escopolamina
41	Náusea e vômito	Sim (profilático não aprovado)	Paciente refere náusea com um episódio de vômito após o uso de tramadol.	RAM	Possível	-	Grave	tramadol

**APÊNDICE E – Lista de eventos adversos a medicamentos (continuação).**

N. Not.	EAM	Presença de omeprazol	Relato breve	Tipo	Classif. OMS	Gravidade de NCC MERP	Gravidade.	Medicamento suspeito
42	Sangramento	Sim (profilático não aprovado)	INR (referência: 2,5 – 4,0): 1,33 (24/03) 1,43 (25/03) 1,09 (28/03) 1,43 (30/03) 2,37 (01/04) 3,40 (03/04) 4,03 (04/04) 6,88 (08/04)	RAM	Provável	-	Grave	varfarina
43	Aumento do potássio	Não	Potássio: 5,6 (04/04) 5,5 (04/04) 6,1 (05/04) 5,7 (06/04) 4,9 (08/04)	RAM	Provável	-	Não grave	espironolactona
44	Hepatite medicamentosa	Não	Relato médico: apesar da contagem de CD4 estar baixa e o paciente necessitar de profilaxia para pneumocistose e toxoplasmose, opto por retirar o Bactrim® profilático temporariamente para observar se ocorre queda de transaminases.  TGO: 109 (10-39 U/L) TGP: 79 (10-45 U/L)	RAM	Provável	-	Grave	Bactrim®
45	Vômito	Não	O paciente refere que os vômitos tiveram relação com o uso de tramadol	RAM	Provável	-	Não grave	tramadol
46	Duplicidade de medicamento	Não	O medicamento ondansetrona foi prescrito duas vezes em uma mesma prescrição.	EM	-	B	Não grave	ondansetrona

**APÊNDICE E – Lista de eventos adversos a medicamentos (continuação).**

N. Not.	EAM	Presença de omeprazol	Relato breve	Tipo	Classif. OMS	Gravidade de NCC MERP	Gravidad.	Medicamento suspeito
47	Erro na dosagem do medicamento	Não	Foram prescritos 200mg do ácido valpróico, sendo que a cápsula possui 250mg.	EM	-	B	Não grave	ácido valpróico
	Má adesão		Houve má adesão terapêutica do medicamento anti-hipertensivo.	EM	-	E	Grave	captopril
48	Bradycardia	Não	Paciente internado no setor de colonoscopia após preparo para exame, apresentou bradicardia sinusal.	RAM	Definida	-	Grave	carbonato de lítio
	Ganho de peso		Utiliza carbonato de lítio há uns 10 anos e relata ganho de peso neste período.	RAM	Definida	-	Grave	
49	Diarreia	Não	A paciente apresentou diarreia possivelmente relacionada ao tazocin.	RAM	Possível	-	Não grave	piperacilina + tazobactam
50	Hiponatremia	Não	Na (referência: 138 – 148 mEq/L) 134 (15/04) 133 (16/04) 130 (17/04) 126 (22/04) 129 (23/04) 132 (24/04) 122 (25/04) 123 (27/04) 122 (28/04) 124 (29/04)  (Poderia ser justificada pela desidratação e pelo uso de hidroclorotiazida)	RAM	Possível	-	Grave	hidroclorotiazida

**APÊNDICE E – Lista de eventos adversos a medicamentos (continuação).**

N. Not.	EAM	Presença de omeprazol	Relato breve	Tipo	Classif. OMS	Gravidade de NCC MERP	Gravidad.	Medicamento suspeito
51	Hipercalcemia	Não	K (referência 3,5 – 5,5 mEq/L) 4,4 (15/04) 4,5 (16/04) 4,2 (17/04) 4,5 (18/04) 4,7 (22/04) 5,1 (23/04) 5,5 (24/04) 4,8 (25/04) 5,4 (27/04) 4,7 (28/04) 4,1 (29/04)	RAM	Provável	-	Grave	espironolactona
52	Cefaleia	Não	Paciente submetido a hernioplastia inguinal direto no dia 14/04, evoluiu com cefaléia e sensação de pressão na cabeça (alguns dias depois), que piorava em posição ortostática e melhorava em decúbito, procurou UPA central duas vezes sendo necessário hidratação e analgesia EV.	RAM	Provável	-	Grave	anestesia raquidiana e peridural
53	Suspeita de trombose e INR subterapêutico	Não	Faz uso de varfarina (71,25mg/semana) e condroitina. Suspeita de trombose na perna esquerda, com INR subterapêutico (INR=1,9).	IT	Provável	-	Grave	varfarina

**APÊNDICE E – Lista de eventos adversos a medicamentos (continuação).**

N. Not.	EAM	Presença de omeprazol	Relato breve	Tipo	Classif. OMS	Gravidade de NCCMERP	Gravidad.	Medicamento suspeito
54	Duplicidade de medicamento	Sim (profilático não aprovado)	Alguns medicamentos foram prescritos duas vezes na mesma prescrição. Alguns com forma farmacêutica igual e outros em formas diferentes.	EM	-	B	Não grave	dipirona sódica, bromoprida, fenoterol, ipratrópio e omeprazol
55	INR incoagulável	Sim (profilático não aprovado)	Refere ter dores crônicas na coluna lombar e torácica baixa e tem usado anti-inflamatório (paracetamol 500mg 8/8h por alguns dias) para dores, o que provavelmente ocasionou o alargamento do INR.	RAM	Possível	-	Grave	paracetamol
56	Paciente queixa-se no momento de quadro de tontura rotatória e náusea associada a ingestão de tramadol	Sim (profilático não aprovado)	Devido dor e edema em panturrilha e pé direito, foi prescrito tramadol.	RAM	Provável	-	Não grave	tramadol
57	Náusea e vômito	Não	Quadro de náusea e tontura associado com tramadol descrito no dia 05/05/14.	RAM	Provável	-	Não grave	tramadol

**APÊNDICE E – Lista de eventos adversos a medicamentos (continuação).**

N. Not.	EAM	Presença de omeprazol	Relato breve	Tipo	Classif. OMS	Gravidade de NCC MERP	Gravidad.	Medicamento suspeito																		
58	Prurido	Não	Filha relata que a paciente iniciou com prurido, principalmente em regiões antecubitais, cervical e joelhos associado a eritema maculares. Associa o início a troca do anticonvulsivante fenitoína para carbamazepina que foi suspenso logo após início do quadro. Refere progressão do prurido e de placas eritematosas por todo o corpo com melhora parcial com tratamentos prévios.	RAM	Provável	-	Grave	carbamazepina																		
59	Piora da função renal	Sim (profilático não aprovado)	Paciente apresentou piora da função renal com o uso de anfotericina.	RAM	Provável	-	Não grave	anfotericina																		
	Hipocalcemia		Também apresentou hipocalcemia e vômito após uso da anfotericina.	RAM	Provável	-	Não grave																			
			<table border="1"> <tr> <td>Creatinina:</td> <td>Ureia:</td> <td>Potássio:</td> </tr> <tr> <td>0,6 (05/05)</td> <td>1,2 (05/05)</td> <td>4,5 (07/05)</td> </tr> <tr> <td>0,8 (08/05)</td> <td>22 (08/05)</td> <td>4,2 (08/05)</td> </tr> <tr> <td>1,3 (13/05)</td> <td>28 (14/05)</td> <td>3,0 (13/05)</td> </tr> <tr> <td>1,5 (14/05)</td> <td></td> <td>2,8 (14/05)</td> </tr> <tr> <td>1,3 (15/05)</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>						Creatinina:	Ureia:	Potássio:	0,6 (05/05)	1,2 (05/05)	4,5 (07/05)	0,8 (08/05)	22 (08/05)	4,2 (08/05)	1,3 (13/05)	28 (14/05)	3,0 (13/05)	1,5 (14/05)		2,8 (14/05)	1,3 (15/05)		
	Creatinina:		Ureia:						Potássio:																	
0,6 (05/05)	1,2 (05/05)	4,5 (07/05)																								
0,8 (08/05)	22 (08/05)	4,2 (08/05)																								
1,3 (13/05)	28 (14/05)	3,0 (13/05)																								
1,5 (14/05)		2,8 (14/05)																								
1,3 (15/05)																										
Náusea e vômito		RAM	Provável	-	Não grave																					
60	Tremores corporais difusos, taquipnia, taquicardia e dessaturação	Sim (profilático não aprovado)	Prescrito anfotericina B às 13h30 e às 12h20, paciente apresentou sinais e sintomas descritos acima, sendo necessário tratamento. Anfotericina foi continuada até 12/05 sem reação.	RAM	Possível	-	Não grave	anfotericina																		

**APÊNDICE E – Lista de eventos adversos a medicamentos (continuação).**

N. Not.	EAM	Presença de omeprazol	Relato breve	Tipo	Classif. OMS	Gravidade de NCC MERP	Gravidad.	Medicamento suspeito
61	Embolia pulmonar	Não	<p>Paciente com uso de varfarina, mas desde jan/14 com dificuldade de ajuste de medicação. No entanto houve embolia pulmonar na paciente. Possível causa devido ao sobrepeso da paciente.</p> <p>INR:</p> <p>4,11 (21/11)</p> <p>2,98 (25/11)</p> <p>2,41 (03/12)</p> <p>1,05 (17/01)</p> <p>1,43 (14/02)</p> <p>1,16 (14/02)</p> <p>1,21 (04/04)</p> <p>1,46 (13/04)</p> <p>1,28 (26/04)</p> <p>1,21 (09/05)</p> <p>1,49 (09/05)</p> <p>1,44 (12/05)</p> <p>1,38 (12/05)</p> <p>1,71 (12/05)</p> <p>1,31 (13/05)</p>	IT	Provável	-	Grave	varfarina
62	sangramento	Não	<p>Paciente apresentou sangramento vaginal pela manhã de 11/05, sua menstruação tinha acabado no dia 06/05. Suspeita que seja pelo uso da heparina sódica. Houve diminuição do sangramento vaginal no dia 13/05, mas mantido o mesmo medicamento.</p>	RAM	Possível	-	Grave	heparina sódica
63	Reação dermatológica	Sim (profilático aprovado)	<p>Acompanhando a prescrição, houve a administração pela primeira vez no dia 15/05/14 e o paciente retornou no dia 11/06/14 relatando alergia a carbamazepina.</p>	RAM	provável	-	Grave	carbamazepina

## APÊNDICE E – Lista de eventos adversos a medicamentos (continuação).

N. Not.	EAM	Presença de omeprazol	Relato breve	Tipo	Classif. OMS	Gravidade de NCC MERP	Gravidade.	Medicamento suspeito
64	Dispneia de instalação súbita com queda de saturação a 70%	Não	Paciente encaminhado do setor de tomografia devido a dispneia de instalação súbita, após realização de contraste (não realizado dessensibilização), com queda de saturação a 70%.	RAM	Provável	-	Grave	contraste (não informado)
65	Parkinsonismo medicamentoso	Sim (profilático aprovado)	Avaliação neurológica em 16/05 evidenciou Parkinsonismo (tremor postural e de intenção difuso, rigidez em roda dentada, bradicinesia e alt. do equilíbrio axial grave) atípico, simétrico, nos 4 membros, sem sinais de disfunção cerebelar, sem melhora com alargamento da base, marcha pequenos passos), sem sinais de neuropatia periférica ou ataxia sensitiva (cinético postural preservado).	RAM	Provável	-	Grave	Retirada dos medicamentos (propranolol, ácido acetilsalicílico, sinvastatina, omeprazol, glimeperida, haloperidol).
66	Ânsia de vômito com cloridrato de bupropiona	Sim (profilático aprovado)	Usou cloridrato de bupropiona por 20 dias, mas depois de uma semana de uso começou a apresentar náusea.	RAM	Possível	-	Não grave	cloridrato de bupropiona
67	Erro na dose do medicamento	Sim (profilático não aprovado)	Foram prescritos 400 comprimidos do medicamento em vez de 400mg.	EM	-	B	Não grave	albendazol
68	Erro na dose do medicamento	Sim (profilático não aprovado)	Foram prescritos 10 comprimidos do medicamento por horário.	EM	-	B	Não grave	Retemic®
69	Erro na dose do medicamento	Não	Erro na dose do medicamento ambroxol.	EM	-	D	Não grave	ambroxol

**Legenda: N. Not.** – número de notificação

**EM** – Erro de Medicação;

**IT** – Inefetividade Terapêutica ;

**IM** – Interação Medicamentosa;

**RAM** – Reação Adversa ao Medicamento.

**Nota: NCC MERP** – Índice do *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* para caracterização dos erros de medicação (NCC MERP, 2001).

**OMS** – Algoritmo introspecção global (WHO, 2009).

**Gravidade** – Grave ou Não Grave (BRASIL, 2009).

**APÊNDICE F – Lista de intervenções farmacêuticas.**

<b>Nº</b>	<b>ID Paciente</b>	<b>PRM</b>	<b>Tipo</b>	<b>Intervenção Farmacêutica</b>
1	4	O medicamento losartana foi administrado ao invés de valsartana.	Necessidade	Após conversar com a médica a mesma disse que vai manter a losartana e monitorar o paciente.
2	5	Horário indevido de administração do omeprazol.	Necessidade	Solicitei a mudança de horário do omeprazol para 7h em jejum.
3		Suspeita de hipercalemia devido o medicamento losartana.	Segurança	Após avisar o médico, ele alterou para bensilato de anlodipino.
4	12	Baixo nível de potássio.	Necessidade	Após avisar o médico, este adicionou cloreto de K drágea 600mg.
5		INR (índice internacional normalizado) descontrolado	Necessidade	O médico ajustou dose da varfarina e continuei a monitorar INR.
6	13	O medicamento clonazepam é impróprio para idoso.	Necessidade	Solicitei o médico para modificar por lorazepam.
7	14	Queda do nível de potássio.	Necessidade	Após avisar o médico, ele adicionou solução de cloreto de K.
8	15	Possível risco de interação entre clopidogrel com omeprazol.	Segurança	Solicitei a mudança da terapia.
9	17	Possível risco de interação entre clopidogrel com omeprazol.	Segurança	Solicitei a mudança da terapia.
10		Suspeita que o medicamento Berotec® estava causando taquicardia.	Segurança	Após avaliação do médico, houve a suspensão do medicamento Berotec®.
11	20	Partiu e macerou o comprimido de nifedipino.	Efetividade	Não é recomendado partir ou macerar o comprimido de nifedipino. Solicitei o médico para alteração para outro medicamento.
12	21	O medicamento diazepam é impróprio para idoso.	Necessidade	Solicitei a troca do diazepam por lorazepam, no entanto o médico relatou que o diazepam foi prescrito se necessário, caso o paciente estivesse com agitação psicomotora.
13	24	Ajuste de dose da enoxaparina.	Necessidade	Sugestão de troca da enoxaparina 80mg por 60mg, uma vez que foi prescrito 63mg. A troca foi realizada.
14	34	Suspender o uso de cloreto de K.	Necessidade	Após questionar o médico, este suspendeu medicamento, pois K estava dentro dos valores de referência.
15	36	Devido a piora renal suspendeu losartana.	Segurança	O médico alterou losartana por anlodipino.

**APÊNDICE F – Lista de intervenções farmacêuticas (continuação).**

Nº	ID Paciente	PRM	Tipo	Intervenção Farmacêutica
16	38	Devido a rash cutâneo possivelmente devido a carbamazepina, houve o cancelamento quetiapina e clorpromazina.	Necessidade	Sugeri o retorno dos medicamentos devido depressão, síndrome do pânico e esquizofrenia, porém o médico não aceitou intervenção e cancelou os medicamentos.
17	40	Devido a queixa de dor no hipogastro em dois dias consecutivos no prontuário, possivelmente pelo ácido acetilsalicílico que já era administrado antes da internação.	Necessidade	Sugeri adicionar ranitidina para proteção gástrica devido o paciente utilizar clopidogrel que pode interagir com omeprazol.
18	42	Faltou a fluoxetina que paciente administrava em casa.	Necessidade	Avisei o médico para prescrever o medicamento.
19	45	Erro na prescrição (dose: 5 comprimidos) do medicamento nitrazepam.	Segurança	Avisei o médico que alterou a prescrição de 5 comprimidos para 5mg.
20	57	Interação real entre varfarina e omeprazol	Segurança	Solicito médico retirar omeprazol para controlar o INR do paciente.
21	71	A cápsula do omeprazol não deve ser administrada via enteral.	Necessidade	Após solicitar a troca do omeprazol por ranitidina, o médico realizou a troca.
22	78	O omeprazol não preveniu úlcera gástrica como indicado na bula.	Efetividade	Aumentou dosagem do omeprazol injetável 40mg 2x/dia e adicionou ranitidina 50mg/2ml injetável.
23	80	Verificar necessidade/ indicação do omeprazol	Necessidade	Após questionar a falta de necessidade/indicação do omeprazol, a médica continuou medicação alegando reclamação de dor no estômago por parte do paciente.
24	82	Falta do uso de losartana.	Necessidade	O médico prescreveu losartana.
25		Falta do uso do medicamento Glifage XR ® devido RAM.	Segurança	O médico prescreveu insulina.
26	89	Paciente alega alergia a dipirona, no entanto o mesmo foi prescrito.	Segurança	Solicito o médico trocar dipirona por paracetamol.
27	91	RAM: hiponatremia e hipocalemia.	Segurança	Sugere-se ao médico a retirada da fluoxetina e enalapril.
28	103	Duplicidade do medicamento paracetamol.	Necessidade	Após prescrever paracetamol+codeína, questiono a médica se poderia retirar o medicamento paracetamol isolado. Após sugestão, a médica retirou o paracetamol.
29	112	Possível interação grave omeprazol x clopidogrel.	Segurança	Alertei o médico sobre o risco e ele trocou omeprazol por ranitidina.

**APÊNDICE F – Lista de intervenções farmacêuticas (continuação).**

Nº	ID Paciente	PRM	Tipo	Intervenção Farmacêutica
30	141	Uso de bisacodil em paciente com uso de sonda.	Efetividade	Não é recomendável macerar drágea, foi sugerida a troca por picosulfato de sódio 10 a 20 gotas a noite.
31		Paracetamol comprimido em paciente com sonda.	Efetividade	Sugeriu-se a troca de forma farmacêutica para gotas.
32	152	Falta de clindamicina.	Necessidade	O médico transacionou o antibiótico levofloxacino.
33	160	Ceftriaxona não esta sendo efetivo.	Efetividade	Trocou por piperaciclina 46 + tazobactam 0,56 após piora clínica com ceftriaxona.
34		Erro de prescrição de meropenem 500mg. Houve a prescrição errada de 1mg ao invés de 1000mg.	Segurança	Solicitou o médico para corrigir a prescrição.
35	164	Trocar a via de administração da dipirona e bromoprida.	Necessidade	Solicitou o médico e houve a troca da via de administração de endovenosa para oral para bromoprida e dipirona.
36	167	Trocar a via de administração da dipirona e bromoprida.	Necessidade	Orientei o médico para troca da medicação oral, mas segundo ele iria continuar endovenosa para facilitar o tratamento.
37		Duplicidade da prescrição da furosemida em forma farmacêutica diferente.	Necessidade	Questionei o médico sobre duplicidade da furosemida, mas ele manteve relatando que a forma endovenosa é sobre cuidados médicos.
38	176	Paciente utilizava antes da internação os medicamentos: metildopa (500mg/dia), glibenclamida (10mg/dia) e cinarizina (75mg/dia).	Necessidade	Segundo a médica, houve a troca de alguns medicamentos devido melhor indicação para o paciente.
39	179	O medicamento anfotericina não foi administrado por não ser disponibilizado pelo hospital.	Necessidade	O paciente foi transferido do hospital.
40		Avaliar necessidade do omeprazol, visto que foi prescrito tramadol, bromoprida e dipirona (se necessário) e anfotericina.	Necessidade	O paciente foi transferido do hospital.
41	208	Devido fator discrepante de plaquetas, no dia 31/01/14 (4.000 /mm <sup>3</sup> ) para dia 01/02/14 (41.000/mm <sup>3</sup> ).	Segurança	Fui ao laboratório de análises clínicas para conferir os dados com o funcionário e ele garantiu a veracidade dos resultados.

**APÊNDICE F – Lista de intervenções farmacêuticas (continuação).**

<b>Nº</b>	<b>ID Paciente</b>	<b>PRM</b>	<b>Tipo</b>	<b>Intervenção Farmacêutica</b>
42	209	Uso da varfarina com aumento do INR = 7,83 (2,5 a 4)	Segurança	Após o médico suspendeu a varfarina, monitoro o paciente para controle do INR até regularizar no valor terapêutico (2,5 a 4).
43	219	Crise convulsiva devido a falta de carbamazepina.	Necessidade	A médica prescreveu a carbamazepina durante internação.
44	225	Possível interação grave omeprazol x clopidogrel	Segurança	Comunicar o médico para trocar omeprazol por ranitidina.
45	249	INR acima do valor terapêutico.	Segurança	A médica retirou a varfarina até controlar o INR.
46	251	Possível intoxicação por digoxina.	Segurança	O médico suspendeu e pedir exame de digoxina/
47		Avaliar necessidade omeprazol x clopidogrel	Segurança	Conversei com a médica para tentar a troca do clopidogrel ou do omeprazol. Sugeri a troca de omeprazol por ranitidina, mas a médica disse que ranitidina não é um bom protetor da mucosa gástrica (juntamente com clopidogrel+ ácido acetilsalicílico) pode causar plaquetopenia. Desta forma, a médica manteve inicialmente a prescrição, porém ela reavaliou o caso do paciente e retirou o clopidogrel.
48	312	Possível interação grave omeprazol x clopidogrel.	Segurança	Sugeri a retirada do omeprazol, mas o médico acredita ser necessário para evitar úlcera de estresse e não retira o medicamento.
49	348	Aumento do potássio devido uso da espironolactona.	Segurança	O médico suspendeu espironolactona.
50	357	Aumento da pressão arterial.	Necessidade	O médico prescreveu o medicamento anti-hipertensivo.
51	405	Paciente teve crise convulsiva autolimitada. Filha refere que há probabilidade de ter deixado de tomar algum horário da medicação nos dias que precederam internação.	Necessidade	O médico prescreveu o medicamento e monitorou o evento.
52	433	Hipertensão arterial devido à falta de medicamento	Necessidade	Monitoramento da pressão arterial do paciente.

**APÊNDICE F – Lista de intervenções farmacêuticas (continuação).**

<b>Nº</b>	<b>ID Paciente</b>	<b>PRM</b>	<b>Tipo</b>	<b>Intervenção Farmacêutica</b>
53	449	Possível interação grave omeprazol x clopidogrel.	Segurança	Sugiro suspender o omeprazol e prescrever ranitidina, que foi realizado pelo médico.
54	462	O enalapril causou baixos níveis pressóricos.	Necessidade	O médico suspendeu o enalapril.

**Nota: PRM** - Problemas Relacionados aos Medicamentos (HELPER e STRAND, 1990).

**ID Paciente** – Identificação do paciente no estudo.

**APÊNDICE G – Uso de medicamentos não registrados utilizados pelos pacientes internados no Hospital Estadual Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013.**

<b>medicamento</b>	<b>derivação</b>	<b>transformação</b>
amiodarona	1	3
amoxicilina + clavulanato	-	1
captopril	-	1
carvedilol	1	1
citrato de fentanila	1	1
digoxina	3	-
doxazosina	1	2
enalapril	1	1
enoxaparina	1	-
fenobarbital	-	1
finasterida	-	2
furosemida	1	-
hidroclorotiazida	-	1
levofloxacino	1	-
levotiroxina	1	1
lorazepam	-	1
manitol	-	7
metadona	1	-
metoprolol	-	1
nifedipino	1	-
omeprazol	-	1
poliestirenosulfonato de cálcio	1	-
risperidona	1	1
sertralina	-	1
sinvastatina	-	1
tramadol	-	1
varfarina	1	-
<b>TOTAL</b>	<b>17</b>	<b>29</b>

**Nota:** Mudanças nas preparações de dose unitária de medicamentos foram classificadas em derivação e transformação (BRASIL, 2007).

**APÊNDICE H – Uso de medicamentos não registrados utilizados pelos pacientes internados no Hospital Estadual Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 e maio de 2014.**

<b>medicamento</b>	<b>derivação</b>	<b>transformação</b>
ácido acetilsalicílico	-	5
amantadina	1	-
amiodarona	1	4
amitriptilina	1	-
amoxicilina + clavulanato	-	1
anlodipino	-	1
azatioprina	1	-
bisacodil	1	-
bromoprida	1	-
captopril	1	1
carbamazepina	1	2
carvedilol	2	1
citrato de fentanila	1	-
clonazepam	1	1
dexametasona	1	1
digoxina	10	-
diltiazem	2	-
dipirona	1	1
doxazosina	1	2
enalapril	3	3
enoxaparina	3	-
escopolamina	-	3
fenitoína	-	1
fenobarbital	-	2
fenoterol	1	-
fentanila	2	-
finasterida		2
furosemida	2	1
hidralazina	4	-
hidroclorotiazida	-	1
hidrocortisona	1	-
ipratrópio	2	-
isossorbida	3	-
lactulose	1	-
levofloxacino	1	1
levotiroxina	2	1
lidocaína	1	-
lorazepam	-	1
manitol	-	9
metadona	1	-
metaraminol	1	-
metformina	-	1
metoprolol	1	1

**APÊNDICE H –** Uso de medicamentos não registrados utilizados pelos pacientes internados no Hospital Estadual Américo Brasiliense. Agosto a outubro de 2013 e dezembro de 2013 e maio de 2014 (continuação).

<b>medicamento</b>	<b>derivação</b>	<b>transformação</b>
midazolam	3	-
morfina	4	1
naloxona	1	-
nifedipino	1	-
omeprazol	1	1
paracetamol	1	-
poliestirenosulfonato de cálcio	1	-
prednisona	1	-
propofol	2	-
ranitidina	-	1
risperidona	1	2
rocuronio	1	-
sertralina	-	3
simeticona	1	-
sinvastatina	-	4
solução fisiológica isotônica	1	-
tramadol	-	1
varfarina	1	-
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>	<b>60</b>

**Nota:** Mudanças nas preparações de dose unitária de medicamentos foram classificadas em derivação e transformação (BRASIL, 2007).

## ANEXOS

### ANEXO A – Algoritmo introspecção global (WHO, 2009).

#### 1) DEFINIDA

- ( ) Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, que ocorra em um espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento;
- ( ) Não pode ser explicado por doenças concomitantes, por outros medicamentos ou substâncias químicas;
- ( ) A resposta da retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível;
- ( ) O evento deve ser farmacológica ou fenomenologicamente definido;
- ( ) Reintrodução satisfatória, se necessário.

#### 2) Provável:

- ( ) Evento clínico, podendo incluir anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento;
- ( ) Improbabilidade de ser atribuído a doenças concomitantes, outros medicamentos ou substâncias químicas;
- ( ) Apresenta uma razoável resposta clínica após a retirada do medicamento;
- ( ) A informação de reintrodução não é necessária para completar a definição.

#### 3) Possível:

- ( ) Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento;
- ( ) Poderia também ser explicado por doença concomitante, outros medicamentos ou substâncias químicas;
- ( ) A informação sobre retirada do medicamento pode estar ausente ou não ser claramente reconhecida.

#### 4) Improvável:

- ( ) Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, que apresenta uma relação temporal com a administração de um medicamento;
- ( ) Determina uma improvável relação causal e no qual outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes oferecem explicações plausíveis.

#### 5) Condicional/ não classificado:

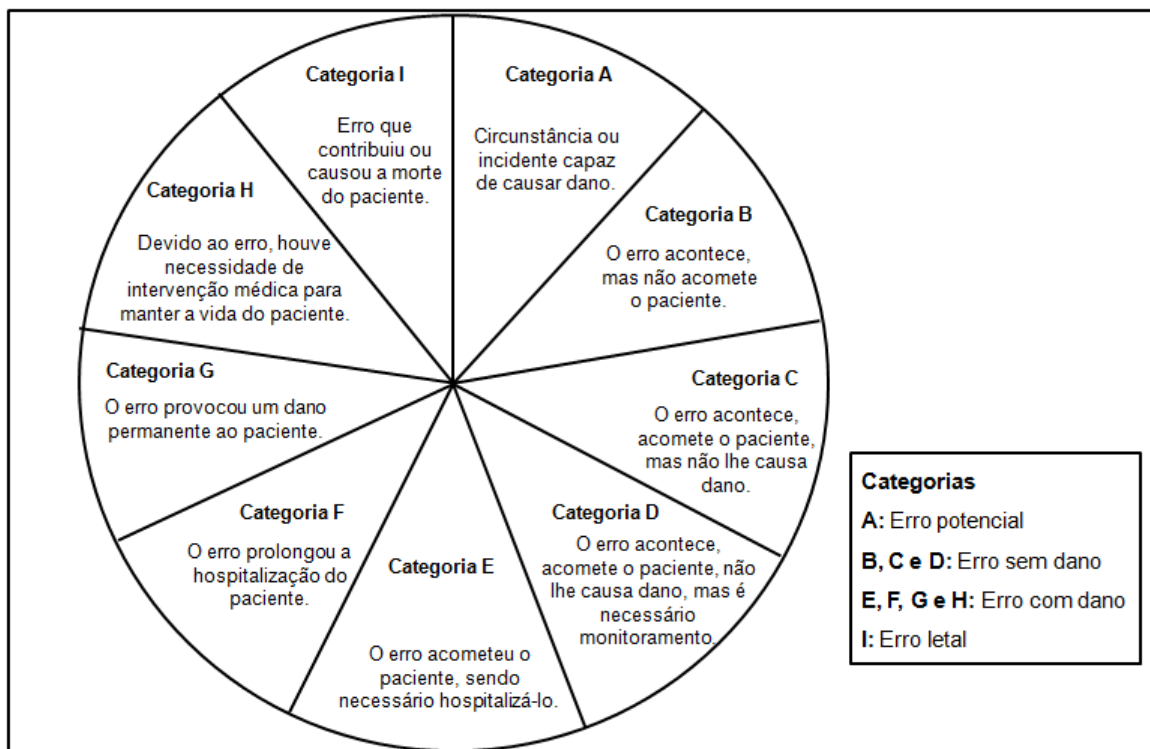
- ( ) Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, notificado como uma reação adversa;
- ( ) Mais dados são essenciais para uma avaliação apropriada ou os dados adicionais estão sob avaliação.

#### 6) Não acessível/ não classificado:

- ( ) Notificação sugerindo uma reação adversa que não pode ser julgada, porque a informação é insuficiente ou contraditória e não pode ser verificada ou suplementada.

**FONTE:** WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Uppsala Monitoring centre. **The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment.** Disponível em: <<http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf>>. Acesso em: 18 set. 2009.

**ANEXO B – Índice do National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) para caracterização dos erros de medicação (NCC MERP, 2001).**



**Fonte:** NCC MERP. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Index for categorizing medication errors, 2001. <http://www.nccmerp.org/merindex.htm>. Acesso em 20 Jul. 2014.

## ANEXO C – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa – Plataforma Brasil.

FACULDADES DE CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS DO  
CÂMPUS DE ARARAQUARA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DO USO PROFILÁTICO DE OMEPRAZOL EM PACIENTES INTERNADOS NO HOSPITAL ESTADUAL AMERICANO BRASILENSE

**Pesquisador:** Samir Antonio Rodrigues Abjaude

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 28217914.6.0000.5426

**Instituição Proponente:** Faculdades de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da UNESP

**Patrocinador Principal:** FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 618.397

**Data da Relatoria:** 28/03/2014

#### Apresentação do Projeto:

O projeto apresenta objetivo definido, e descreve a metodologia e a fundamentação científica.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o risco (ocorrência de eventos adversos) e o benefício (efetividade) do uso profilático de omeprazol, em pacientes internados.

Objetivo Secundário: a) Descrever os motivos do uso profilático do omeprazol não indicados (não descritas na bula) e não aprovados (usos extemporâneos, adequações posológicas (derivação ou transformações) das especialidades farmacêuticas; b) Estimar e comparar a ocorrência de eventos adversos no uso profilático indicado e aprovado com o uso não indicado e não aprovado; c) Calcular a razão de chances (O.R.) do uso profilático do omeprazol no uso indicado e licenciado e o uso não indicado e não licenciado;

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Descritos e pertinentes.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É de grande importância o conhecimento dos efeitos adversos pelo uso de medicamentos não

**Endereço:** Rodovia Araraquara Jaú, Km 1  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 14.801-902  
**UF:** SP **Município:** ARARAQUARA  
**Telefone:** (16)3301-6897 **E-mail:** sta@fctar.unesp.br

## ANEXO C – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa – Plataforma Brasil (continuação).

FACULDADES DE CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS DO  
CÂMPUS DE ARARAQUARA



Continuação do Parecer: 615.397

totalmente de estudados ou descritos nas bulas, assim sendo, a pesquisa se mostra muito relevante podendo contribuir para o conhecimento.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Solicitado dispensa de TCLE e a justificativa está dentro das normas da 466.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aceito a dispensa de TCLE por unanimidade dos membros deste CEP.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em reunião realizada em 15/04/2014 este CEP resolve APROVAR o projeto de pesquisa em questão.

O Relatório Parcial deverá ser entregues em DEZEMBRO de 2014 e o Relatório Final junto aos Termos de Consentimento Livre Esclarecido (originais e assinados em todas as folhas) deverão ser entregues em JULHO de 2015.

ARARAQUARA, 16 de Abril de 2014

---

**Assinador por:**  
**AMAURI ANTIQUERA LEITE**  
(Coordenador)

Endereço: Rodovia Araraquara Jaú, Km 1  
Bairro: Campus Universitário CEP: 14.801-902  
UF: SP Município: ARARAQUARA  
Telefone: (16)3301-0897 E-mail: sta@fctar.unesp.br

**ANEXO D – Carta de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa.**

**Instituto Lauro de Souza Lima**  
Caixa Postal 3021 – CEP: 17034-971 – Bauru/ SP/ Brasil  
Fone: 55 14 3103-5921  
Fax: 55 14 3103-5914

---

*CT.: C.E.P. nº 014/2012*

Bauru, 07 de dezembro de 2012

**Ilma. Sra.**  
**Fabiana Rossi Varallo**

Prezada Senhora,

O projeto de pesquisa intitulado "Proposta para a implantação de um Serviço de Farmacovigilância no Hospital Estadual de Américo Brasiliense", protocolo E-015A/12, foi apreciado neste Comitê de Ética em Pesquisa, e foi **APROVADO**.

Aproveitamos a oportunidade para reiterar nossos protestos do mais elevado apreço.  
Atenciosamente

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ida Maria Foschiani Dias Baptista', is written in a cursive style.

**Dra Ida Maria Foschiani Dias Baptista**  
**Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa**  
**Instituto Lauro de Souza Lima**

## ANEXO E – Registro no *Clinical Trials*.

**ClinicalTrials.gov PRS**  
Protocol Registration and Results System



ClinicalTrials.gov Protocol and Results Registration System (PRS) Receipt  
Release Date: 11/06/2014

### Evaluation of the Prophylactic Use of Omeprazole in Patients Admitted to the State Hospital of Américo Brasiliense

*This study is ongoing, but not recruiting participants.*

Sponsor:	Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Collaborators:	Hospital Estadual Américo Brasiliense Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.
Information provided by (Responsible Party):	Samir Antonio Rodrigues Abjaude, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT02278432

#### ► Purpose

**Introduction.** The prevalence of the use of drugs that act on the gastric system has increased in the population. Omeprazole is an inhibitor of the protons pump and has a widespread use, mainly as a prophylactic to prevent reflux esophagitis, gastric pathological hypersecretory conditions, prevention of recurrence of gastric or duodenal ulcers, gastric mucosal protection against damage caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and during Zollinger-Ellison syndrome. However, omeprazole is associated with several adverse events due to abusive use or irrational prescribing, in disagreement with the indication, which may cause the ineffectiveness of the drug and decreased patient safety. **Objectives.** To assess the risk (occurrence of adverse events) and the benefit (effectiveness) of the prophylactic use of omeprazole in hospitalized patients and to know the reasons for the prophylactic use (indicated use or not approved). **Patients and Methods.** A observational and cross pharmacoepidemiological study will be performed from June to November 2014, in the General State tertiary referral Américo Brasiliense Hospital. Hospitalized patients will be separated into three groups: those who make indicated and approved prophylactic use of omeprazole (exposed group 1), those who make not indicated and not approved prophylactic use (exposed group 2), and those who do not use the omeprazole (non-exposed group). Patients who do not make prophylactic use of omeprazole will be excluded. Patients will have their pharmacotherapy monitored and data will be collected daily using an investigation guide of the first day of admission and will be included in group 1 or 2, from the first use of omeprazole to discontinuation (washout period of seven half-lives or higher). National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention

## ANEXO F – Carta de autorização da realização do estudo no Hospital Estadual Américo Brasiliense.



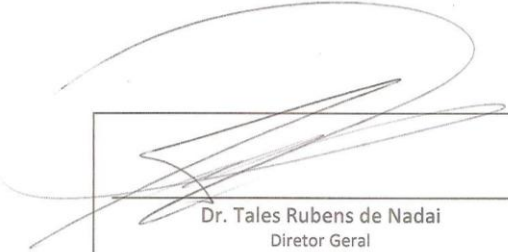
HOSPITAL ESTADUAL AMÉRICO BRASILIENSE  
Alameda Aldo Lupo, 1260  
Tel.: (16) 3393-7800  
CEP 14820-000 - Américo Brasiliense/SP

### Carta de Aceite

A Comissão de Análise de Projetos Científicos reconhece a importância e o interesse para a realização do **projeto de pesquisa**: “Avaliação do uso profilático de omeprazol em pacientes internados no Hospital Estadual Américo Brasiliense”, sob a responsabilidade do **pesquisador**: Samir Antônio Rodrigues Abjaude, **orientado** por Prof.ª Dra. Patrícia de Carvalho Mastronianni, **vinculado** à Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP, Campus de Araraquara e de coautoria de Fabiana Rossi Varallo e Tales Rubens de Nadai, colaboradores do Hospital Estadual Américo Brasiliense.

Sendo assim, fica autorizada a realização desse projeto de pesquisa a ser desenvolvido no **Hospital Estadual Américo Brasiliense**.

Américo Brasiliense, 06 de setembro de 2013.



Dr. Tales Rubens de Nadai  
Diretor Geral  
Hospital Estadual Américo Brasiliense