

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

VANESSA MONTEIRO MANTOVANI

**VALIDAÇÃO CLÍNICA DO DIAGNÓSTICO DE ENFERMAGEM
RISCO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: estudo de caso-controle**

PORTO ALEGRE

2021

VANESSA MONTEIRO MANTOVANI

**VALIDAÇÃO CLÍNICA DO DIAGNÓSTICO DE ENFERMAGEM
RISCO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: estudo de caso controle**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Enfermagem.

Área de concentração: Cuidados em Enfermagem e Saúde.

Linha de pesquisa: Tecnologias do Cuidado em Enfermagem e Saúde.

Eixo temático: Processo de Enfermagem e Sistemas de Classificação

Orientadora: Profa. Dra. Eneida Rejane Rabelo da Silva.

PORTO ALEGRE

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Mantovani, Vanessa Monteiro
Validação clínica do diagnóstico de enfermagem
Risco de reações adversas a medicamentos: estudo de
caso controlé. / Vanessa Monteiro Mantovani. --
2021.
78 f.
Orientadora: Eneida Rejane Rabelo da Silva.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Escola de Enfermagem, Programa de
Pós-Graduação em Enfermagem, Porto Alegre, BR-RS,
2021.

1. Diagnósticos de enfermagem. 2. Reações adversas.
3. Estudos de validação. 4. Estudos de caso-controlé.
I. da Silva, Eneida Rejane Rabelo, orient. II.
Título.

VANESSA MONTEIRO MANTOVANI

**VALIDAÇÃO CLÍNICA DO DIAGNÓSTICO DE ENFERMAGEM RISCO DE
REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: ESTUDO DE CASO-
CONTROLE**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Enfermagem.

Aprovada em Porto Alegre, 30 de março de 2021.

BANCA EXAMINADORA



Profª. Dra. Enéida Rejane Rabelo da Silva

Presidente da Banca – Orientadora

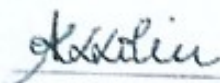
PPGENF/UFRGS



Dra. Adriana Serdote Freitas Cardoso

Membro da banca

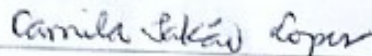
Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA



Profª. Dra. Karina de Oliveira Azzolin

Membro da banca

PPGENF/UFRGS



Profª. Dra. Camila Takao Lopes

Membro da banca

Universidade Federal de São Paulo

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, **Sidney Augusto e Kátia Beatriz**, que sempre cuidaram e ainda cuidam de mim, participando e acompanhando de perto todas as minhas escolhas pessoais e profissionais. Sou muito grata pela base que me deram, com muito amor, dedicação, amizade e apoio.

Ao meu namorado, **Bruno Anselmo**, com quem eu cresço e aprendo todos os dias. Obrigada por tornar a minha vida mais leve e musical, pelo amor, companheirismo, compreensão e estímulo.

À professora **Eneida Rejane Rabelo da Silva**, minha orientadora, parceira e amiga desde o quinto semestre da graduação. Eu não estaria aqui hoje se não fosse por ti, e agradeço pelas inúmeras palavras, conselhos, oportunidades, confiança e por ter me escolhido para ser tua aluna. Eu não poderia ter feito essa caminhada ao lado de outra pessoa.

À professora **Miriam de Abreu Almeida**. Foi um prazer ter te conhecido melhor e trabalhar contigo de maneira mais próxima. Obrigada pela coorientação, por sempre me receber com carinho e ter sido tão presente.

À **Sue Moorhead e Noriko Abe**, coordenadoras do *Center for Nursing Classification and Clinical Effectiveness*, por todos os ensinamentos e principalmente por me acolherem como filha durante todo o período do Doutorado Sanduíche que estive na Universidade de Iowa, algo que eu nunca irei esquecer.

Ao professor **Marcos Venícios de Oliveira Lopes**, pela disponibilidade, orientações e condução na análise estatística dos dados.

À minha chefia no Hospital Moinhos de Vento, **Daniela Cristina dos Santos**, exemplo profissional de liderança. Obrigada pelo suporte e generosidade nos momentos que precisei.

Aos **pacientes** que consentiram com a participação em estudos clínicos no Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, o que permitiu que esse trabalho fosse realizado.

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, por me proporcionar uma formação completa em uma instituição pública de excelência e qualidade. Tenho muito orgulho e gratidão por ter ingressado na graduação e não ter mais saído.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior**, por ter possibilitado que eu realizasse o doutorado sanduíche e pelo apoio financeiro em muitas etapas acadêmicas.

Às professoras Camila Takao Lopes, Adriana Serdotte Freitas Cardoso e Karina de Oliveira Azzolin, que aceitaram o convite para participar da banca e contribuíram significativamente para o aperfeiçoamento deste trabalho.

Aos colegas e amigos que conheci nos grupos de pesquisa da Profa. Eneida e Profa. Miriam, por compartilhar ciências, vivências, desabafos e risadas. Agradeço em especial à **Thamires Hilário**, pelo auxílio neste trabalho, por estar do meu lado em muitos momentos importantes e pela amizade bonita que construímos.

Por fim, em tempos de distanciamento social, gostaria de enviar um abraço especial aos demais **amigos e familiares** que participaram dessa trajetória e contribuíram para que eu chegasse até aqui. Vocês são muito importantes na minha vida, e mesmo longe fisicamente, sinto que estamos perto.

*“Não existem limites para aquilo que nós,
mulheres, conseguimos alcançar.”*

Michelle Obama

RESUMO

Introdução: As causas e a natureza das reações adversas a medicamentos são complexas e multifatoriais. O enfermeiro, diretamente envolvido com a administração segura de medicamentos, deve avaliar cada paciente, a fim de identificar fatores predisponentes e hipóteses diagnósticas, com ênfase em resultados e intervenções que mitiguem ou evitem reações adversas. Recentemente foi desenvolvido o diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos, contudo, critérios de nível de evidência mais elevados da NANDA-I incluem a validação clínica, que aproxima a teoria da evidência e certifica sua aplicação precisa. **Objetivo:** Realizar a validação clínica do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos. **Método:** Estudo de caso-controle, conduzido no Centro de Pesquisa Clínica de um hospital público universitário, entre maio de 2019 e julho de 2020. Incluíram-se 288 adultos e crianças que participaram de protocolo de pesquisa com medicamentos, independente da fase e via de administração, com participação finalizada no estudo e registro de reação adversa com confirmação de relação de causa e efeito com o(s) medicamento(s) em estudo ou de ausência de relação. Excluíram-se participantes com informações incompletas ou ausentes que comprometessem os dados. A coleta de dados foi realizada no prontuário eletrônico, de modo que participantes com reações adversas foram alocados no grupo caso e participantes sem reações no grupo controle. Elaborou-se um instrumento contendo variáveis sociodemográficas e clínicas, informações das reações adversas e 64 componentes do diagnóstico em estudo, divididos em fatores de risco, populações em risco e condições associadas. As associações entre os fatores predisponentes do diagnóstico foram realizadas pelo Teste Qui-quadrado de *Pearson* ou Teste Exato de *Fisher*, com valor de *P* bicaudal $< 0,05$ considerado estatisticamente significativo. *Odds ratios* foram calculados para medir o efeito da exposição entre os grupos caso e controle. Este projeto foi aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa sob Certificado de Apresentação de Apreciação Ética 88812718.0.0000.5327. **Resultados:** A média de idade dos participantes foi de 57 ± 15 anos, predominantes do sexo masculino e com escolaridade até o ensino fundamental. A comorbidade com maior prevalência foi doença oncológica (50%) e quimioterápicos os medicamentos mais utilizados (42%). Participantes com reações adversas tiveram significativamente mais chances de apresentar os fatores de risco consumo de álcool ($p=0,001$), tabagismo ($p=0,005$) e uso inapropriado do medicamento ($p=0,013$); de estarem nas populações em risco residir em área rural ($p<0,001$), história de reação adversa ou alergia ($p=0,049$), uso de múltiplos medicamentos ($p=0,003$); e possuírem as condições associadas uso de medicamentos recentemente comercializados ($p<0,001$), neoplasia ($p<0,001$), uso de quimioterápico ($p<0,001$), corticosteroide ($p<0,001$), analgésico e/ou opioide ($p<0,001$), anti-inflamatório não esteroide ($p<0,001$), imunoglobulina ($p<0,001$), imunossupressor ($p=0,004$), antibiótico ($p=0,001$) e antiemético ($p<0,001$). **Conclusões:** Na amostra estudada, foram considerados validados três fatores de risco, três populações em risco e 10 condições associadas, o que auxiliará os enfermeiros na avaliação de pacientes suscetíveis. Como ponto forte deste estudo, destaca-se a conceptualização e identificação de fatores específicos e validados clinicamente, o que contribui para o avanço da ciência da enfermagem e da prática baseada em evidências.

Palavras-chave: Diagnóstico de Enfermagem. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Estudo de Validação. Estudos de Casos e Controles.

Título: Validação clínica do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos: estudo de caso controle.

ABSTRACT

Introduction: The causes and nature of adverse reactions to medications are complex and multifactorial. The nurse professional, directly involved in the safe administration of medications, must evaluate each patient to identify predisposing factors and diagnostic hypotheses, with an emphasis on results and interventions that mitigate or help avoid adverse reactions. The nursing diagnosis, Risk for Adverse Reactions to Medications, was recently developed, to describe an accurate appraisal of a patient's risk of adverse reactions. However, NANDA-I's higher evidence level criteria includes a clinical validation, which approximates the theory of evidence and certifies its accurate application. **Purpose:** To conduct the clinical validation of the nursing diagnosis Risk for Adverse Reactions to Medications. **Method:** Case-control study, conducted at the Clinical Research Center of a public university hospital, between May 2019 and July 2020. Two hundred and twenty-eight adults and children who participated in a clinical research protocol with medications were included, regardless of the phase and route of medication administration. After completing participation in the clinical study, the registry of participants was divided into two groups: those who experienced an adverse reaction with confirmation of cause-and-effect relationship with the study medications and those with no reaction. Participants with incomplete or missing information that compromised the quality of the data were excluded. Data collection was performed on the electronic medical records, so that participants with adverse reactions were allocated to the case group and participants without reactions to the control group. An instrument was developed containing sociodemographic and clinical variables, information on adverse reactions and 64 components of the diagnosis under study, divided into risk factors, populations at risk and associated conditions. Associations between the predisposing factors of the nursing diagnosis were performed using the Pearson's Chi-square test or Fisher's exact test, with a two-tailed P value <0.05 considered statistically significant. Odds ratios were calculated to measure the effect of exposure between the case and control groups. This project was approved by the Research Ethics Committee under the Certificate of Presentation of Ethical Appreciation 88812718.0.0000.5327. **Results:** The average age of the participants was 57±15 years old, predominantly male and with education up to elementary school. The most prevalent comorbidity was cancer (50%), and chemotherapy was the most frequently used medication (42%). Participants with adverse reactions were significantly more likely to present the risk factors alcohol consumption (p=0.001), smoking (p=0.005) and inappropriate medication use (p=0.013); to present the at risk populations living in a rural area (p<0.001), history of adverse reaction or allergy (p=0.049), use of multiple medications (p=0.003); and to present the associated conditions use of recently marketed drugs (p<0.001), cancer (p<0.001), use of chemotherapy (p<0.001), corticosteroid (p<0.001), analgesic and/or opioid (p<0.001), non-steroidal anti-inflammatory drugs (p <0.001), immunoglobulin (p<0.001), immunosuppressant (p=0.004), antibiotic (p=0.001) and antiemetic (p<0.001). **Conclusion:** In the studied sample, three risk factors, three at risk populations and 10 associated conditions were considered validated, which will assist nurses in the assessment of vulnerable patients. As a strong point of this study, the conceptualization and identification of specific and clinically validated factors of stands out, which contributes to the advancement of nursing science and evidence-based practice.

Keywords: Nursing Diagnosis. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Validation Study. Case-Control Studies.

Title: Clinical validation of the nursing diagnosis Risk for adverse reactions to medications: case-control study.

RESUMEN

Introducción: Las causas y la naturaleza de las reacciones adversas a medicamentos son complejas y multifactoriales. Los enfermeros, directamente involucrados con la administración segura de medicamentos, deben evaluar cada paciente, con la finalidad de identificar factores predisponentes e hipótesis diagnósticas, con énfasis en resultados e intervenciones que mitiguen o eviten reacciones adversas. Recientemente fue desarrollado el diagnóstico de enfermería Riesgo de reacciones adversas a medicamentos, con precisión para el riesgo de reacciones adversas. Adicionalmente, los criterios de mayor nivel de evidencia de la NANDA-I incluyen la validación clínica, que aproxima la teoría a la evidencia y certifica su aplicación precisa. **Objetivo:** Realizar la validación clínica del diagnóstico de enfermería Riesgo de reacciones adversas a medicamentos. **Método:** Estudio de casos y controles, realizado en el Centro de Investigación Clínica de un hospital universitario público, entre mayo de 2019 y julio de 2020. Se incluyeron 288 adultos y niños que participaron en un protocolo de investigación con medicamentos, independiente de la fase y vía de administración, con participación finalizada en el estudio y registro de reacción adversa con confirmación de la relación de causa y efecto con los medicamentos en estudio o ausencia de relación. Se excluyeron participantes con informaciones incompletas o faltantes que comprometieran los datos. La recolección de datos se realizó en la historia clínica electrónica, de manera que los participantes con reacciones adversas fueran asignados al grupo de casos y los participantes sin reacciones al grupo de control. Se desarrolló un instrumento que contenía variables sociodemográficas y clínicas, informaciones de las reacciones adversas y 64 componentes del diagnóstico en estudio, divididos en factores de riesgo, poblaciones en riesgo y condiciones asociadas. Las asociaciones entre los factores predisponentes del diagnóstico fueron realizadas mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher, con valor de p bicaudal <0.05 considerado estadísticamente significativo. Se calcularon las razones de probabilidad para medir el efecto de la exposición entre los grupos de casos y controles. Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación bajo el Certificado de Presentación de Apreciación Ética 88812718.0.0000.5327. **Resultados:** La edad promedio de los participantes fue de 57 ± 15 años, predominantemente del sexo masculino y con escolaridad hasta la educación primaria. La comorbilidad más prevalente fue la enfermedad oncológica (50%) y los citostáticos o quimioterapéuticos fueron los medicamentos más utilizados (42%). Los participantes con reacciones adversas tuvieron significativamente más chances de presentar los factores de riesgo de consumo de alcohol ($p=0,001$), tabaquismo ($p=0,005$) y uso inapropiado de medicamentos ($p=0,013$); de estar en las poblaciones en riesgo que residen en área rural ($p<0,001$), historia de reacción adversa o alergia ($p=0,049$), uso de múltiples medicamentos ($p=0,003$); y tener las condiciones asociadas al uso de medicamentos recientemente comercializados ($p<0,001$), neoplasia ($p<0,001$), uso de quimioterapia ($p<0,001$), corticosteroide ($p<0,001$), analgésico y/u opioide ($p<0,001$), antiinflamatorio no esteroide ($p<0,001$), inmunoglobulina ($p<0,001$), inmunosupresor ($p=0,004$), antibiótico ($p=0,001$) y antiemético ($p<0,001$). **Conclusiones:** En la muestra estudiada, se consideraron validados tres factores de riesgo, tres poblaciones en riesgo y 10 condiciones asociadas, que ayudarán a los enfermeros en la evaluación de pacientes susceptibles. Como punto fuerte de este estudio se destaca la conceptualización e identificación de factores específicos y clínicamente validados, lo que contribuye al avance de la ciencia de enfermería y la práctica basada en la evidencia.

Palabras clave: Diagnóstico de Enfermería. Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos. Estudio de Validación. Estudios de Casos y Controles.

Título: Validación clínica del diagnóstico de enfermería Riesgo de reacciones adversas a medicamentos: estudio de casos y controles.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas dos participantes, com reação adversa e sem reação adversa a medicamentos. Porto Alegre, RS, Brasil, 2019-2020.	43
Tabela 2 – Características dos estudos clínicos.....	45
Tabela 3 – Descrição das reações adversas no grupo caso de participantes com reações a medicamentos. Porto Alegre, RS, Brasil, 2019-2020.....	46
Tabela 4 – Validação clínica dos fatores de risco do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos. Porto Alegre, RS, Brasil, 2019-2020... ..	48
Tabela 5 – Validação clínica das populações em risco do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos. Porto Alegre, RS, Brasil, 2019-2020.	49
Tabela 6 – Validação clínica das condições associadas do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos. Porto Alegre, RS, Brasil, 2019-2020.	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Comparação do Índice de comorbidades de Charlson entre o grupo caso e o grupo controle, Teste de <i>Mann-Whitney</i> . Porto Alegre, RS, Brasil, 2019-2020.....	44
---	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	18
2.1	Objetivo geral	18
2.2	Objetivo específico	18
3	REFERENCIAL TEÓRICO	19
3.1	Reações adversas a medicamentos	19
3.1.1	Classificações de reações adversas a medicamentos.....	20
3.1.2	Identificação, manejo e notificações de reações adversas a medicamentos	23
3.1.3	Reações adversas a medicamentos em participantes de pesquisa clínica.....	25
3.1.4	Contribuições do enfermeiro frente a reações adversas a medicamentos	27
3.2	Processo de enfermagem	28
3.2.1	Diagnósticos de enfermagem.....	30
3.2.1.1	Desenvolvimento e validação de diagnósticos de enfermagem	33
4	MÉTODO	36
4.1	Tipo de estudo	36
4.2	Período do estudo e local de realização	36
4.3	População e amostra	37
4.3.1	Cálculo da amostra	37
4.4	Variáveis em estudo	38
4.5	Coleta de dados	40
4.5.1	Estudo piloto.....	41
4.6	Análise dos dados	41
4.7	Aspectos éticos	42
5	RESULTADOS	43
5.1	Características sociodemográficas e clínicas dos participantes	43
5.2	Índice de Comorbidades de Charlson e ocorrência de reações adversas	44
5.3	Características dos estudos clínicos	44
5.4	Características das reações adversas a medicamentos	46
5.5	Resultados da validação clínica do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos	47
5.5.1	Validação clínica dos fatores de risco	48
5.5.2	Validação clínica das populações em risco	48

5.5.3	Validação clínica das condições associadas	49
6	DISCUSSÃO	52
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	59
8	CONCLUSÕES.....	60
8.1	Implicações para a prática clínica.....	60
8.2	Implicações para o ensino	61
8.3	Implicações para os Sistemas de Linguagem Padronizada	61
	REFERÊNCIAS	63
	APÊNDICE A - Instrumento para coleta de dados da validação clínica	75
	ANEXO A - Carta de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre	77
	ANEXO B - Termo de Compromisso para Utilização de Dados.....	78

1 INTRODUÇÃO

Reações adversas a medicamentos são todas as respostas nocivas, não intencionais e que ocorrem em doses normalmente usadas em humanos⁽¹⁾. As reações adversas preveem perigo em uma administração futura, o que justifica a sua prevenção, tratamento específico, alteração da dosagem ou até a suspensão⁽²⁾.

Internacionalmente, as reações adversas a medicamentos são uma das causas mais crescentes de morbidade e mortalidade⁽³⁾. Uma revisão indicou que, na Europa, aproximadamente 3,6% de todas as admissões hospitalares são causadas por reações adversas a medicamentos, e até 10% dos pacientes em hospitais europeus apresentam-na durante a internação⁽⁴⁾. Algumas de suas consequências são impacto na qualidade de vida, na confiança no sistema de saúde e no tempo de internação hospitalar, somado a investigações clínicas desnecessárias e potencialmente prejudiciais para o paciente, além do aumento de custos⁽⁵⁾.

Existem diversas maneiras de classificar as reações adversas a medicamentos. As mais conhecidas dividem-nas em dois tipos: Tipo A - dependente da dose e previsível, e Tipo B - independente da dose e imprevisível. Como complemento a essa divisão, os tipos C, D, E e F foram adicionados, com características relacionadas ao tempo de uso, término do uso e falha inesperada da terapia^(2,5). No entanto, destaca-se que pode ser difícil classificar com exatidão o tipo de reação adversa, o que torna seu manejo um desafio para a equipe de saúde.

Clinicamente, o aspecto mais importante das reações adversas a medicamentos é sua prevenção, que tem potencial para diminuir significativamente a incidência de morbidades e mortalidades decorrentes de reações⁽⁶⁾. Um estudo prospectivo conduzido com 330 pacientes evidenciou que 45% das reações adversas a medicamentos poderiam ter sido evitadas, e que monitoramento insuficiente, interação medicamentosa e dosagem inadequada foram os principais motivos. Nesse sentido, ao escolher um determinado regime de medicamentos, a segurança do paciente deve ser considerada como um aspecto muito importante⁽⁶⁾.

As causas e a natureza das reações adversas a medicamentos são frequentemente complexas e multifatoriais. O aumento da complexidade medicamentosa, aliado à necessidade de tratamento concomitante de múltiplas comorbidades em uma sociedade em processo de envelhecimento, contribuem para que as reações adversas continuem sendo um problema de saúde relevante⁽³⁾. Diante do contexto apresentado, os profissionais de saúde precisam estar cientes de que o dano é menos provável se pacientes suscetíveis forem identificados antes da prescrição e administração dos medicamentos⁽⁷⁾.

A avaliação individual de cada paciente, o conhecimento das classes de medicamentos mais comumente associadas a reações adversas, o entendimento das causas e natureza das reações são fatores essenciais para otimizar resultados e reduzir esses eventos⁽³⁾. Adicionalmente, a atualização dos profissionais para reconhecer e manejar as diferentes reações adversas são importantes fatores que contribuem para redução de desfechos desfavoráveis⁽⁸⁾.

Diante do exposto, destaca-se a responsabilidade do enfermeiro que, na sua prática diária, está diretamente envolvido ou responsável pela administração segura de medicamentos⁽⁹⁾. Enfermeiros têm a responsabilidade de orientar os pacientes sobre os medicamentos e seus possíveis efeitos⁽¹⁰⁾, independente do cenário de atuação, seja na atenção básica, ambulatorios, ambiente hospitalar, seja em centros de pesquisa clínica.

Com o objetivo de identificar potenciais fatores de risco e assim, direcionar intervenções de enfermagem mais efetivas e principalmente antecipatórias, o enfermeiro necessita avaliar cada paciente de forma acurada e individualizada. Durante essa avaliação, são coletados dados da anamnese e exame físico, desencadeando um processo de interpretação, tomada de decisão e identificação de diagnósticos de enfermagem⁽¹¹⁾. Nessa perspectiva, sistemas de linguagem padronizada de enfermagem como a *NANDA International, Inc.* (NANDA-I) fornecem evidências e nomenclatura científica para este julgamento clínico, tornando explícitas as situações de saúde do paciente⁽¹²⁾.

Na prática clínica, quando o enfermeiro está diante de um paciente que tem potencial para desenvolver uma reação adversa a medicamentos, a edição 2018-2020 da NANDA-I traz dois diagnósticos de enfermagem com maior aproximação, o Risco de reação alérgica e o Risco de reação adversa a meio de contraste iodado⁽¹³⁾. O primeiro diagnóstico é definido como “susceptibilidade a uma reação ou resposta imunológica exagerada a substâncias que pode comprometer a saúde”. Seus fatores de risco incluem exposição a alérgeno, a alérgeno ambiental e a substâncias químicas tóxicas. O segundo diagnóstico define-se como “susceptibilidade a uma reação nociva ou não intencional, associada a uso de meio de contraste iodado que pode ocorrer dentro de sete dias após a injeção do meio de contraste e que pode comprometer a saúde”⁽¹³⁾.

É importante destacar que reações alérgicas medicamentosas são respostas do sistema imunológico, como erupções cutâneas e irritação da pele em uma pessoa sensível a determinado medicamento ou fórmula. Soma-se que, na prática, os pacientes podem apresentar outros tipos de reações, como toxicidade, interações medicamentosas e reações de hipersensibilidade, de maneira que a reação alérgica está incluída nos diferentes tipos de

reações adversas a medicamentos⁽¹⁴⁾. Portanto, o diagnóstico Risco de reação alérgica não abrange os aspectos relacionados aos demais tipos de reação adversa. Também se observa que outros medicamentos podem causar reação adversa, não somente aqueles em meio de contraste iodado, o que torna restrito o estabelecimento do diagnóstico de enfermagem Risco de reação adversa ao meio de contraste iodado, uma vez que é específico a este fármaco.

Nessa perspectiva, evidenciou-se uma lacuna no conhecimento de um diagnóstico de enfermagem apropriado e específico para as situações que envolvem o risco de reações adversas, principalmente para pacientes submetidos à administração de novos medicamentos em centros de pesquisa clínica. Esse contexto tornou relevante o desenvolvimento de um novo diagnóstico para esta condição clínica.

Com a finalidade de preencher esta lacuna do conhecimento, contribuir com a prática clínica dos enfermeiros e agregar à classificação diagnóstica da NANDA-I um novo diagnóstico, propôs-se ao *Diagnosis Development Committee* (DDC) da NANDA-I o desenvolvimento do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos. Mediante o aceite do DDC, este diagnóstico foi construído por meio de uma análise de conceito, com a inclusão de todos os componentes exigidos pela NANDA-I⁽¹⁵⁾.

Sabe-se que os critérios de nível de evidência mais elevados da NANDA-I incluem o apoio clínico. Recomenda-se que este seja obtido por meio de estudos de validação clínica, pois certificam a aplicação precisa do diagnóstico na prática dos enfermeiros⁽¹²⁾ e permitem a qualificação dos sistemas de linguagem padronizadas, ao aproximar o conhecimento teórico da evidência clínica⁽¹⁶⁾.

A partir do exposto, delineou-se este estudo com o objetivo de realizar a validação clínica do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos. Este estudo é relevante uma vez que esta proposta de validação na prática clínica eleva o nível de evidência do diagnóstico proposto. Portanto, tem potencial para trazer contribuições para a prática clínica do enfermeiro e fornecer novos elementos científicos a respeito dos diagnósticos de enfermagem.

2 OBJETIVOS

São objetivos desta pesquisa:

2.1 Objetivo geral

Realizar a validação clínica do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos.

2.2 Objetivo específico

- Estabelecer a associação entre os fatores de risco, populações em risco e condições associadas do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos e a ocorrência de reações adversas a medicamentos, em participantes de estudos clínicos com medicamentos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Este capítulo está dividido em dois grandes itens e tem como intuito embasar a pesquisa. Primeiramente, serão abordadas as reações adversas a medicamentos e os aspectos relacionados à sua classificação, impactos, reações em participantes de pesquisa clínica e contribuições do enfermeiro. Na sequência, será abordado o Processo de Enfermagem, com ênfase nos diagnósticos de enfermagem, seu desenvolvimento e validação clínica.

3.1 Reações adversas a medicamentos

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a reação adversa a medicamentos é uma resposta nociva e não intencional que ocorre com doses normalmente usadas em seres humanos para a profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou modificação de funções fisiológicas⁽¹⁾. Qualquer substância que seja capaz de produzir um efeito terapêutico também pode produzir efeitos indesejáveis ou adversos, o que faz com o que o risco de tais efeitos varie de quase nenhum a elevado⁽²⁾.

As reações adversas a medicamentos são causa importante de morbidade e mortalidade em todo o mundo, sendo o motivo de hospitalização em 10% das internações, das quais 67% poderiam ser prevenidas⁽¹⁷⁾. Taxas de readmissões devido a problemas com medicamentos também tem prevalência expressiva, variando de 3% a 64% e conforme resultados de uma revisão sistemática publicada em 2018, podem ser evitadas em 69% dos casos⁽¹⁸⁾.

As causas de reações adversas evitáveis incluem erros como omissão, dose ou horários incorretos, administração de um medicamento a paciente com alergia conhecida, monitoramento inadequado, entre outros⁽¹⁹⁾. Em pacientes hospitalizados, a incidência de reações preveníveis é de 3,13 para cada 100 pacientes, o que pode desencadear desfechos graves, prolongamento do tempo de internação e aumento considerável dos custos da internação⁽¹⁹⁾.

Na Europa e Estados Unidos, uma revisão sistemática recente identificou que os custos de reações adversas evitáveis podem variar de 2,851 a 9,015 euros por hospitalização, com aumento do tempo de internação em uma média de seis dias⁽²⁰⁾. No Brasil, os dados não são diferentes. Em 2017, os medicamentos ocuparam o primeiro lugar entre um conjunto de 17 agentes tóxicos, respondendo por aproximadamente 26% dos casos de intoxicação notificados⁽²¹⁾. Um estudo que avaliou 26.554 notificações de suspeitas de reação adversa no

período de 2008 a 2013 constatou maior prevalência de reações graves, identificadas em 59% das notificações. Destas, 83% acarretaram efeitos clinicamente importantes, 9% geraram aumento do tempo de hospitalização e 4,7% trouxeram ameaça à vida, como óbitos, anomalias congênitas e choque anafilático⁽²²⁾.

Na maioria das vezes, as reações adversas são leves, apresentando-se como dor epigástrica, tontura, tosse, entre outros, e podem ser controladas com ações simples, por exemplo, evitar os medicamentos ou ingerir uma dose menor, se possível. Em casos de infusões intravenosas, pré-medicamentos podem ser administrados para evitar a ocorrência de reações adversas. Da mesma forma, com o intuito de evitar essas ocorrências, a equipe de saúde pode fazer uso de algumas estratégias, como agendar exames de laboratório antes ou durante o período de uso de determinado medicamento, fornecer orientações sobre quais reações são esperadas e sobre a maneira correta de ingeri-los, por exemplo, com ou sem a ingestão de alimentos⁽¹⁴⁾.

Ressalta-se que o risco de reações adversas é inerente às terapias medicamentosas. Contudo, esse risco é modulado por fatores predisponentes, como dose e frequência de administração, sexo, gravidez, uso de múltiplos medicamentos ou presença de múltiplas comorbidades, uso de determinados medicamentos (p. ex.: antibióticos, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios), história de reações adversas ou alérgicas. Características farmacocinéticas de populações especiais, como pacientes pediátricos, geriátricos, pacientes com o vírus da imunodeficiência humana ou com insuficiência hepática/renal, entre outros, também são fatores de risco para reações adversas^(14,23).

O uso de medicamentos com segurança é fundamental, e exige que enfermeiros e outros profissionais de saúde estejam em constante monitoramento e alertas para a possibilidade de reações adversas⁽²⁴⁾. Torna-se fundamental a identificação precoce de pacientes suscetíveis antes da prescrição e administração com foco na redução de danos⁽⁷⁾. Para que as reações adversas sejam de fato evitadas, é necessário ter conhecimento, dialogar com os pacientes, otimizar o uso de medicamentos e exercer vigilância na sua prevenção, quando possível, rápida identificação e notificação^(7,24,25).

3.1.1 Classificações de reações adversas a medicamentos

De modo geral, reações adversas a medicamentos podem ser classificadas em previsíveis (tipo A) ou imprevisíveis (tipo B). Reações do tipo A representam cerca de 80% de todas as reações adversas e costumam ocorrer em indivíduos saudáveis, além de possuir

relação com a dose e com ações farmacológicas conhecidas do medicamento⁽¹⁴⁾. Esse tipo de reação pode ocorrer em considerável percentual de indivíduos e costuma ser identificado durante os estudos clínicos de pré-comercialização⁽²⁶⁾.

As reações adversas do tipo B são geralmente independentes da dose, não estão relacionadas com ações farmacológicas do medicamento e acontecem apenas em indivíduos suscetíveis⁽¹⁴⁾. São mais difíceis de prever, pois não se apresentam nos estudos de pré-comercialização, apenas quando o medicamento já está no mercado há algum tempo e em uso amplo por diferentes populações⁽²⁶⁾. Essas reações podem ser subdivididas em intolerância, idiosincrasia, alergia e reações pseudoalérgicas⁽¹⁴⁾:

- ✓ Intolerância: quando o indivíduo possui baixo limiar para a ação farmacológica normal de um medicamento;
- ✓ Idiosincrasia: reação geneticamente determinada e qualitativamente anormal a um medicamento, relacionada a uma deficiência metabólica ou enzimática;
- ✓ Alergia: reação mediada imunologicamente, caracterizada por especificidade, transferibilidade por anticorpos ou linfócitos e recorrência na reexposição;
- ✓ Reação pseudoalérgicas: reação com as mesmas manifestações clínicas de uma reação alérgica (por exemplo, como resultado da liberação de histamina), mas sem especificidade imunológica⁽²⁷⁾.

Com o tempo, novas categorias foram adicionadas aos tipos A e B, a fim de complementar a classificação^(2,5):

- ✓ Tipo C: Relacionado à dose e ao tempo. Esse tipo de reação é comum e está relacionado ao acúmulo de dose;
- ✓ Tipo D: Relacionado ao tempo. É incomum, geralmente relacionado à dose e se torna aparente algum tempo após o uso da droga;
- ✓ Tipo E: Relacionada ao término de uso. Também é incomum e ocorre logo após a retirada do medicamento;
- ✓ Tipo F: Falha inesperada de terapia. Comum, relacionado à dose e frequentemente causado por interações medicamentosas.

A classificação acima é definida com base nas propriedades do medicamento, sua farmacologia conhecida e dependência da dose nos seus efeitos. No entanto, alguns

pesquisadores identificaram a necessidade de incluir outros critérios, como as propriedades da reação, ou seja, o curso de tempo de seu aparecimento e sua gravidade; e as características do indivíduo, incluindo suas diferenças genéticas, patológicas e biológicas que explicam a suscetibilidade. Portanto, um novo sistema de classificação tridimensional baseado na relação com a dose, tempo e suscetibilidade do paciente foi proposto, conhecido como *DoTS*⁽²⁸⁾.

Esse modelo separa as reações adversas relacionadas à dose em três tipos: efeitos tóxicos (doses supraterapêuticas), efeitos colaterais (reações que ocorrem em doses terapêuticas padrão) e hipersensibilidade (reações que ocorrem com doses subterapêuticas em pacientes suscetíveis); e distingue reações dependentes e independentes do tempo. De acordo com esse modelo, as reações independentes do tempo podem ocorrer a qualquer momento, quando a concentração do fármaco no sítio de ação ou a resposta farmacológica mudam mesmo sem alteração nas doses. Já as reações dependentes do tempo subdividem-se em seis subtipos: rápida, primeira dose, precoce, intermediária, tardia e atrasada⁽²⁸⁾.

Reações adversas a medicamentos também podem ser classificadas de acordo com a sua severidade. Dependendo da resposta do paciente, as reações podem ser atribuídas de leves a graves. Reações adversas graves referem-se a qualquer reação que resulta em um dos seguintes desfechos: morte, risco de vida, hospitalização ou prolongamento da hospitalização existente, deficiência ou incapacidade persistente ou significativa, anomalia congênita ou defeito de nascença. Além destes, outros eventos são considerados reações adversas graves quando, com base no julgamento profissional apropriado, colocam o indivíduo em risco e podem exigir intervenção médica ou cirúrgica para prevenir algum desfecho listado nesta definição⁽²⁹⁾.

As reações adversas leves, principalmente aquelas com baixa frequência de ocorrência, devem ser analisadas minuciosamente, e classificadas como reações adversas somente se houver fortes evidências de que o medicamento causou o evento. Essas evidências podem incluir testes de eliminação e análises das taxas de ocorrência nos estudos clínicos maiores⁽²⁹⁾.

Além da severidade, reações adversas podem ser classificadas considerando a sua causalidade. O algoritmo mais conhecido e utilizado para determinar a causalidade da reação é o algoritmo de Naranjo, composto por 10 perguntas que podem ser respondidas com “sim” ou “não”. Dependendo da resposta, são atribuídos pontos, somados ao final para gerar um escore que categoriza as reações adversas em definida, provável, possível, condicional ou duvidosa⁽³⁰⁾.

Por fim, existe um esquema de classificação de reações adversas a medicamentos baseado na frequência da sua ocorrência, tendo em vista que, com base em estudos de pré-aprovação e relatórios de pós-comercialização, a frequência de uma determinada reação pode ser hipotetizada. Essas frequências são geralmente definidas como:

- ✓ Muito comuns: observadas em mais de uma a cada 10 pessoas;
- ✓ Comuns: observadas em mais de uma a cada 100 pessoas;
- ✓ Incomuns: observadas em menos de uma a cada 100 pessoas;
- ✓ Raras: observadas em menos de uma a cada 1000 pessoas;
- ✓ Muito raras: observadas em menos de uma a cada 10.000 pessoas⁽²⁶⁾.

Estes são apenas alguns métodos utilizados para a classificação de reações adversas a medicamentos. Destaca-se que nem sempre será possível classificá-las perfeitamente em alguma dessas categorias, no entanto, seus mecanismos continuam sendo estudados, a fim de melhor conhecê-los e contribuir para a revisão, atualização e qualificação da classificação das reações adversas⁽²⁾.

3.1.2 Identificação, manejo e notificações de reações adversas a medicamentos

De modo geral, algumas manifestações clínicas de reações adversas a medicamentos são características e mais comuns, o que facilita sua identificação e diagnóstico, ainda mais se um medicamento diferente tiver sido iniciado recentemente. Por outro lado, reações tardias que se manifestam meses ou anos após a exposição ao agente causador são especialmente difíceis de diagnosticar⁽⁷⁾.

Um aspecto importante a ser considerado no diagnóstico de uma reação adversa a medicamento é que nem sempre os pacientes associam seus sintomas aos medicamentos, portanto, as reações adversas aos medicamentos podem não ser diagnosticadas, a menos que o profissional faça perguntas específicas. Tendo em vista que as reações podem se manifestar por sintomas comuns a outras comorbidades ou se apresentar de maneira atípica, conhecer a história medicamentosa do paciente é fundamental para conseguir estabelecê-las⁽⁷⁾, verificando a dose do medicamento, o curso de tempo de seu aparecimento e sua gravidade e a susceptibilidade do indivíduo⁽²⁸⁾. A identificação de pacientes suscetíveis é relevante, considerando que a idade do paciente, sexo, gravidez, tratamentos simultâneos, doenças pré-

existentes, polifarmácia e questões genéticas aumentam o risco de um paciente desenvolver reações adversas^(7,24).

Em relação ao manejo das reações adversas a medicamentos, manifestações clínicas menos graves podem ser gerenciadas diminuindo a dose ou interrompendo o uso do medicamento e fornecendo terapia de suporte, na maioria das vezes⁽⁵⁾. No entanto, diante de uma reação adversa grave ao medicamento, o primeiro passo é interromper a exposição ao medicamento causador, sendo que em alguns casos, tratamentos de emergência são necessários⁽⁷⁾. A notificação e documentação precisa de reação adversa a medicamentos, incluindo sua classificação correta, é um componente integral da farmacovigilância e segurança do paciente, com importantes implicações para o uso futuro ou impedimento do uso de determinado medicamento⁽³¹⁾.

A fim de promover a segurança no uso de medicamentos, a notificação espontânea de reações adversas tem sido cada vez mais apoiada e estudada^(31,32). Nessa perspectiva, revisão sistemática evidenciou que as barreiras para a comunicação de reações adversas por parte dos pacientes são conhecimento insuficiente, dúvidas sobre quem deve fazer a notificação e para quem, dificuldades com os procedimentos e formulários, resolução da reação adversa, ausência de *feedback* sobre notificações prévias, despesas de envio e experiências negativas anteriores. Por outro lado, as motivações para o relato de reações adversas incluíram: evitar que reações semelhantes ocorram em outras pessoas, melhorar a segurança dos medicamentos, a gravidade da reação adversa, desejo de *feedback* pessoal, aumentar a conscientização sobre reações específicas, qualificar as práticas dos profissionais de saúde, responder aos profissionais que não relatam reações e solicitação do relato por profissionais⁽³³⁾.

Questionar os pacientes sobre sua experiência de uso de medicamentos e ouvir suas preocupações é importante para revelar os danos percebidos e reais, a fim de garantir intervenções apropriadas⁽²⁴⁾. Deste modo, conduzir estratégias baseadas nas barreiras e motivações para as notificações têm o potencial de melhorar o conhecimento dos pacientes e a notificação espontânea de reações adversas⁽³³⁾. Adicionalmente, tanto os relatos de pacientes quanto os relatos de profissionais de saúde devem ser incentivados, com o objetivo de auxiliar os pacientes a obter o máximo benefício dos medicamentos e reduzir os danos associados⁽²⁴⁾.

Embora se perceba um aumento na notificação de reações adversas nos últimos anos, o número de notificações realizadas por enfermeiros ainda é baixo se comparado com outras categorias, como farmacêuticos⁽³²⁾. Adicionalmente, resultados de um estudo publicado em 2019 demonstraram que o entendimento de profissionais da saúde quanto à classificação de

reações adversas, seu tipo, gravidade e nível de contraindicação de futura exposição ao medicamento ainda está abaixo do ideal⁽³¹⁾. Isto evidencia a necessidade de encorajar e investir em intervenções educacionais junto a esses profissionais⁽³²⁾.

3.1.3 Reações adversas a medicamentos em participantes de pesquisa clínica

A aprovação de medicamentos é um processo que envolve riscos. Inicialmente, é um risco para os indivíduos que participam dos testes, e uma vez que o medicamento é aprovado e autorizado para comercialização, passa a ser prescrito e consumido por milhões de pessoas. Isto tem chamado a atenção para a importância da avaliação criteriosa de novas moléculas, por questões éticas, a fim de minimizar os riscos e verificar sua eficácia e segurança⁽³⁴⁾.

Nos ensaios clínicos, os participantes são normalmente alocados aleatoriamente em um grupo de tratamento (intervenção) e um grupo de placebo (controle). Embora esses estudos sejam considerados padrão ouro para detectar e rotular reações adversas, não são suficientes para detectar reações raras, mas importantes, que geralmente são identificadas e reconhecidas quando o medicamento é usado na prática clínica, fora dos critérios de inclusão e exclusão específicos do estudo^(7,35).

Há muitos efeitos colaterais potenciais não descobertos nos estudos, devido a limitações em termos de número de participantes e tempo de acompanhamento⁽³⁶⁾. Algumas reações têm prevalência maior em subpopulações específicas que não participam dos ensaios clínicos, assim como indivíduos mais gravemente doentes, com múltiplas comorbidades e em uso de múltiplos medicamentos costumam ser excluídos dos ensaios^(24,37). Além disso, nem sempre as interações medicamentosas são contempladas nas fases iniciais⁽³⁵⁾, e dependendo da sua gravidade, ações regulatórias como a colocação de advertências nos rótulos dos medicamentos ou sua retirada do mercado podem ser necessárias⁽³⁸⁾.

No decorrer dos estudos clínicos, a segurança de medicamentos é constantemente avaliada, e durante o acompanhamento do participante, é obrigatório questioná-lo quanto a possíveis eventos adversos⁽³⁹⁾. No entanto, uma revisão com 134 artigos publicados de 2000 a 2015 evidenciou que 7% dos estudos não relataram quaisquer detalhes clínicos de eventos adversos, o que demonstra que ainda não é uma prática universal⁽⁴⁰⁾.

Especialmente após o lançamento do medicamento no mercado, é primordial que as autoridades regulatórias e laboratórios farmacêuticos continuem coletando e analisando dados relevantes para a eficácia clínica e segurança do paciente, no intuito de determinar os tipos e a incidência de reações adversas^(24,38). Embora as reações comuns sejam detectadas nos ensaios

clínicos pré-comercialização ou em vigilância pós-comercialização, a maioria é revelada depois que os medicamentos já estão no mercado, fase que abrange uma população maior e um acompanhamento prolongado⁽⁴¹⁾.

Neste cenário real pós-comercialização, estudo realizado com pessoas em uso de antirretrovirais buscou identificar os motivos para mudanças nos regimes medicamentosos. Constatou-se que 24% das alterações ocorreram devido a reações adversas, sendo que apenas 8,5% haviam sido notificadas, o que confirmou a subnotificação das reações adversas, embora esta seja a única maneira de obter dados de segurança de medicamentos do mundo real e aumentar o conhecimento sobre os medicamentos comercializados⁽⁴²⁾.

A retirada pós-comercialização de medicamentos devido a reações adversas a medicamentos pode ser desencadeada por evidências obtidas de várias fontes, como relatos anedóticos, estudos observacionais, ensaios clínicos, ou revisões sistemáticas. Dentre os 462 medicamentos retirados devido a reações adversas a medicamentos entre 1953 e 2013, a hepatotoxicidade e as reações imunomediadas foram responsáveis por mais de 30% das retiradas, e a morte foi atribuída como um dos motivos da retirada em 25% dos casos⁽⁴³⁾.

A retirada do mercado por causa de mortes é às vezes controversa, especialmente quando uma conexão causal entre o uso de drogas e as mortes não está claramente estabelecida. O que se percebe é que muitas retiradas ocorrem mais de um ou dois anos depois que os relatos de mortes começam a aparecer, o que demonstra a importância de acelerar as investigações quando as mortes são relatadas como suspeitas de reações adversas a medicamentos, a fim de considerar a suspensão precoce. O aumento da transparência na publicação dos dados dos ensaios clínicos também poderia reduzir os atrasos na retirada de medicamentos perigosos após relatos de mortes⁽⁴⁴⁾.

As informações relacionadas ao perfil de segurança de um medicamento podem mudar ao longo do tempo, conforme seu uso é expandido em termos de características do paciente e número de pacientes expostos. Assim, novas informações são continuamente geradas à medida que um medicamento é comercializado, o que pode impactar seus benefícios e perfis de risco. Portanto, a avaliação detalhada das informações oriundas do monitoramento e vigilância é imprescindível para todos os produtos, com o objetivo de garantir seu uso seguro⁽⁴⁵⁾.

3.1.4 Contribuições do enfermeiro frente a reações adversas a medicamentos

Intervenções eficazes para monitorar reações adversas requerem a colaboração de todos os profissionais de saúde, em especial os enfermeiros, tendo em vista o seu conhecimento no que diz respeito ao cuidado do paciente, seu bem-estar e principalmente sobre administração de medicamentos. Essas informações importantes podem contribuir para a rápida detecção e notificação de reações adversas, o que por sua vez evitaria que as complicações aumentem ou persistam, prejudicando a qualidade de vida do paciente⁽²⁵⁾.

Esses efeitos negativos, suas consequências na saúde dos pacientes e a carga que as reações adversas colocam nos sistemas de saúde exigem políticas e estratégias eficazes para gerenciar esse problema desafiador. Acredita-se que muitas reações adversas seriam evitadas simplesmente com a qualificação do monitoramento medicamentoso. Adicionalmente, para o gerenciamento ideal de reações adversas, faz-se necessário que os enfermeiros aceitem a sua responsabilidade profissional na identificação e descrição das reações adversas, levando-as ao conhecimento de outros profissionais de saúde⁽²⁵⁾.

O enfermeiro tem papel fundamental no processo medicamentoso, pois é um profissional que participa efetivamente do cuidado, com competência para promover a qualidade e segurança da assistência. Entretanto, estudo que analisou as necessidades educacionais de enfermeiros de um hospital brasileiro apontou déficit de conhecimento em questões essenciais para a administração de medicamentos, o que evidencia a necessidade de capacitação contínua nessa temática, incluindo reações adversas. A busca de conhecimento científico, direcionado para a administração de medicamentos, potencializa o uso de princípios fundamentados cientificamente, que conseqüentemente possibilitam a ocorrência de um processo medicamentoso seguro⁽⁴⁶⁾.

Nessa perspectiva, estudo que avaliou o impacto de uma intervenção educativa direcionada para a vigilância farmacêutica com envolvimento da equipe multiprofissional revelou aumento importante na prevalência de relatos de erros de medicação, principalmente pela equipe de enfermagem. Essa intervenção envolveu quatro atividades: uma palestra interativa, uma aula prática, aplicação de questionário antes e após a intervenção e um material educativo. Destaca-se que o aumento das notificações coincidiu com a implantação de políticas de segurança do paciente e implantação de uma equipe de gerenciamento de risco hospitalar, o que demonstra que estratégias de políticas de gestão de risco e intervenções educacionais estão intimamente ligadas aos esforços para acompanhar a segurança de medicamentos e a eficácia do tratamento⁽⁴⁷⁾.

Assegurar a segurança contínua dos pacientes e profissionais é uma responsabilidade cada vez maior dentro das instituições. Neste sentido, outra estratégia que pode colaborar para o cuidado seguro e baseado nas melhores práticas é a utilização de instrumentos validados. Recentemente, um grupo de enfermeiros desenvolveu e validou um *checklist* para administração de medicamentos, incluindo etapas como a admissão do paciente e registro do procedimento realizado. Esse *checklist* foi construído para o contexto de pesquisa clínica, cenário que precisa de atenção especial por parte da enfermagem, pois envolve diretamente infusões de medicamentos em teste. A complexidade dos protocolos de pesquisa clínica cresce constantemente, o que contribui para aumentar o risco e as chances de erros durante o processo de preparo e administração dos medicamentos. Instrumentos como esse *checklist* podem guiar a adoção de comportamentos dirigidos à prevenção de reações adversas e administração segura de medicamentos, tanto no cenário de pesquisa clínica quanto em outras realidades⁽⁴⁸⁾.

Destaca-se que, para atender às competências de vigilância farmacêutica na prática clínica, é necessária uma mudança cultural nas instituições de saúde nas quais essa prática ainda não é comum. O número de medicamentos comercializados está aumentando, assim como o número de pacientes com acesso a esses tratamentos, em todo o mundo. Portanto, visando a segurança e o uso seguro de medicamentos, é fundamental que os profissionais de saúde desenvolvam competências de farmacovigilância desde a graduação nas universidades, com a inclusão de aspectos relacionados à segurança medicamentosa nas disciplinas dos cursos existentes, para todas as áreas da saúde⁽⁴⁹⁾.

3.2 Processo de Enfermagem

Na prática clínica, o enfermeiro utiliza o Processo de Enfermagem como guia para o raciocínio clínico e a identificação das necessidades de cuidado, o que proporciona organização e sistematização do cuidado ao paciente. O Processo de Enfermagem pode ser definido como a ferramenta intelectual de trabalho do enfermeiro, que norteia a tomada de decisão em relação aos diagnósticos, resultados e intervenções de enfermagem. Também pode ser compreendido como uma metodologia científica, que facilita e qualifica a assistência para o indivíduo, família ou coletivo⁽⁵⁰⁾. É composto por cinco etapas, inter-relacionadas e dependentes⁽⁵¹⁾:

- 1º. Coleta de dados: obtenção de dados subjetivos e objetivos dos pacientes, realizada por meio da entrevista e exame físico;
- 2º. Diagnóstico de enfermagem: esta etapa acontece em duas fases. A primeira fase envolve o raciocínio diagnóstico, isto é, união do conhecimento científico, experiência clínica e intuição. Na segunda fase, ocorre a denominação do diagnóstico escolhido, incluindo seu título, definição e demais atributos identificados no paciente;
- 3º. Planejamento: registro das metas a serem alcançadas para os diagnósticos de enfermagem identificados previamente, determinação dos resultados esperados e escolha das intervenções de enfermagem direcionada para a redução ou eliminação dos fatores que contribuíram para o diagnóstico de enfermagem;
- 4º. Implementação: execução do plano de cuidados e atividades prescritas na etapa anterior;
- 5º. Avaliação: verificação das mudanças ocorridas após a implementação, a fim de definir se o objetivo foi alcançado ou se adaptações no plano de cuidados são necessárias.

O Processo de Enfermagem explicita o desencadeamento do raciocínio clínico desenvolvido durante a assistência, além de ordenar e assegurar a continuidade dos registros da equipe de enfermagem, a avaliação da sua eficácia e modificação de acordo com a evolução do paciente⁽⁵²⁾. Embora seja uma ferramenta exclusiva do enfermeiro, os demais membros da equipe de enfermagem estão envolvidos, tendo em vista que a implementação e a avaliação do cuidado prestado é realizada continuamente por todos⁽⁵³⁾.

Nesta perspectiva, a documentação acurada do Processo de Enfermagem é crucial, e tem potencial para gerar fluxo de informações para pesquisas, planejamento e gerenciamento de saúde, evidenciando a relação entre a documentação de enfermagem e os resultados de saúde⁽⁵⁴⁾. Documentar o Processo de Enfermagem de forma criteriosa contribui para a estruturação da informação e comunicação entre a equipe multidisciplinar, além de qualificar o plano de cuidados⁽⁵⁵⁾.

Na prática, porém, nem todas as etapas do Processo de Enfermagem são implementadas e documentadas de forma sistemática em diferentes países. Estudo com 200 enfermeiros identificou nível de implantação do Processo de Enfermagem em torno de 35%. O nível de escolaridade, conhecimento e habilidades dos enfermeiros, ambiente de trabalho, escassez de materiais e alta carga de pacientes tiveram associação estatisticamente significativa com a implementação do Processo de Enfermagem⁽⁵⁶⁾. A forma como o Processo de Enfermagem é ensinado durante a graduação em enfermagem também influencia a sua

capacidade em utilizá-lo na prática⁽⁵⁷⁾. Portanto, esses fatores devem ser reconhecidos por gestores e equipe assistencial, de modo a permitir tempo e dedicação suficientes para a realização do Processo de Enfermagem, aumentando o conhecimento e consciência para essa importante parte do cuidado⁽⁵³⁾. Esses pontos também ressaltam a necessidade de reivindicar o Processo de Enfermagem como método de raciocínio clínico da enfermagem⁽⁵⁸⁾, além de evidenciar a urgência em trabalhar este tema desde a formação, fornecendo atualização constante aos profissionais⁽⁵⁷⁾.

Nesse contexto, fazer uso de tecnologia pode favorecer e facilitar o trabalho do enfermeiro, pois possibilita rapidez, segurança e resolutividade para conduzir a avaliação, o registro e a consulta de informações, juntamente com o conhecimento prévio do profissional. Com isso, otimiza-se a disponibilidade dos enfermeiros para as demais atividades assistenciais e gerenciais, considerando que essa equipe está presente nas instituições durante todas as horas do dia⁽⁵⁰⁾.

Adicionalmente à tecnologia, sistemas de classificação de enfermagem têm sido utilizados como ferramentas de apoio e qualificação do Processo de Enfermagem. Dentre essas, a NANDA-I descreve os diagnósticos de enfermagem⁽¹³⁾, sendo recomendada a sua utilização na segunda etapa do Processo de Enfermagem⁽⁵¹⁾; a *Nursing Outcomes Classification* (NOC), que apresenta resultados padronizados para orientar a avaliação de enfermagem⁽⁵⁹⁾, a ser utilizada na terceira e quinta etapas; e a *Nursing Interventions Classification* (NIC), que apresenta intervenções de enfermagem a serem usadas na terceira e quarta etapas do Processo de Enfermagem⁽⁶⁰⁾. A NANDA-I, foco do presente estudo, será explicada com mais detalhes na próxima sessão.

3.2.1 Diagnósticos de enfermagem

Define-se diagnóstico de enfermagem como o julgamento clínico do enfermeiro frente às respostas reais ou potenciais, demonstradas por indivíduos, famílias e comunidades a problemas de saúde ou processos de vida⁽⁵¹⁾. Na segunda etapa do Processo de Enfermagem, como interpretação científica dos dados coletados pelo enfermeiro, o diagnóstico de enfermagem torna-se imprescindível para o planejamento de uma assistência de enfermagem eficiente e adequada às reais necessidades dos pacientes⁽⁶¹⁾. Deste modo, provê a base para a escolha de resultados e intervenções dirigidas a alcançar os objetivos propostos⁽⁵¹⁾.

Para determinar um diagnóstico de enfermagem, os enfermeiros fazem uso do seu raciocínio clínico e julgamento, por meio de um processo diagnóstico, que consiste em uma

maneira de determinar problemas de saúde e avaliar as suas causas. Para tanto, o enfermeiro inicialmente identifica os indicadores clínicos manifestados no paciente, e posteriormente os interpreta e agrupa, a fim de pensar sobre hipóteses diagnósticas. Esse processo diagnóstico compreende então a coleta de informações, sua interpretação, agrupamento e denominação, sendo este último o diagnóstico de enfermagem⁽⁵¹⁾.

Diversos sistemas classificam diagnósticos de enfermagem, dentre estes, a NANDA-I é a mais conhecida, estudada e utilizada⁽⁶²⁾. Sua missão é favorecer o desenvolvimento, aprimoramento, disseminação e utilização de terminologia padronizada para os diagnósticos de enfermagem⁽¹³⁾. A edição 2018-2020 foi traduzida para quase 20 idiomas, o que por si só já evidencia o alcance dessa classificação. Esta mesma edição dispõe de 244 diagnósticos de enfermagem, que representam o “julgamento clínico das respostas do indivíduo, da família ou da comunidade a problemas de saúde/processos vitais reais ou potenciais”. Esses diagnósticos distribuem-se em 13 domínios, ou em outras palavras, áreas de interesse; e 47 classes, que são agrupamentos com atributos comuns⁽¹³⁾.

A edição da NANDA-I 2021-2023 foi publicada recentemente, em fevereiro de 2021, portanto ainda não foi traduzida para a língua portuguesa. Nessa edição, mantiveram-se os 13 domínios e as 47 classes, com o total de 267 diagnósticos de enfermagem, 46 novos e 67 revisados. A edição também trouxe alterações nos títulos de 17 diagnósticos de enfermagem, a fim de assegurar que estão consistentes com a literatura atual e refletem uma resposta humana, além de refinamentos em fatores de risco e padronização dos componentes⁽⁶³⁾.

Os diagnósticos de enfermagem da NANDA-I podem ser voltados a um problema, a um estado de promoção da saúde, a um risco potencial ou a uma síndrome, conforme definição abaixo⁽¹³⁾.

- ✓ Com foco no problema: julgamento clínico relativo a uma resposta humana indesejável a uma condição de saúde/processo da vida do indivíduo, família, grupo ou comunidade;
- ✓ Diagnóstico de risco: julgamento clínico a respeito da suscetibilidade de um indivíduo, família, grupo ou comunidade para o desenvolvimento de uma resposta humana indesejável a uma condição de saúde/processo da vida;
- ✓ Promoção da saúde: julgamento clínico relacionado à motivação, ao desejo de aumentar o bem-estar e alcançar o potencial humano de saúde;

- ✓ Síndrome: julgamento clínico relativo a um determinado agrupamento de diagnósticos de enfermagem que ocorrem juntos, que será melhor tratado com intervenções similares.

Todos os diagnósticos de enfermagem da NANDA-I devem possuir título e definição clara. Além destes, dependendo do tipo de diagnóstico, seus componentes podem incluir características definidoras, que são as manifestações do diagnóstico, como sinais e sintomas; fatores relacionados, isto é, etiologia ou fatores contribuintes; ou fatores de risco, influências que aumentam a sua suscetibilidade a determinado evento. De modo geral, diagnósticos de enfermagem com foco no problema possuem características definidoras e fatores relacionados; e somente diagnósticos de enfermagem de risco possuem fatores de risco⁽¹³⁾.

Na edição 2018-2020 da NANDA-I, dois novos componentes foram inseridos em alguns diagnósticos: populações em risco e condições associadas. Populações em risco são grupos de pessoas com características que os tornam suscetíveis a determinada resposta humana, por exemplo, características demográficas, história de saúde/familiar, estágios de crescimento/desenvolvimento ou exposição a determinados eventos/experiências. Condições associadas são diagnósticos médicos, lesões, procedimentos, dispositivos médicos ou agentes farmacêuticos que também aumentam a susceptibilidade à ocorrência do diagnóstico de enfermagem⁽¹³⁾.

Destaca-se que a NANDA-I está em constante refinamento, e tem encorajado firmemente o desenvolvimento e submissão de novos diagnósticos de enfermagem. No entanto, existem critérios de nível de evidência e requisitos mínimos para incluir e publicar um novo diagnóstico na classificação, e todos os materiais recebidos passam por um processo de análise criterioso e sistemático⁽¹³⁾.

Todos os diagnósticos de enfermagem devem ser submetidos para a NANDA-I com pelo menos o seu título e definição, para que possam ter o seu desenvolvimento aprovado. Para serem analisados e aceitos para publicação e inclusão na NANDA-I, além desses componentes, devem ser incluídas as características definidoras ou fatores de risco, fatores relacionados (se apropriado), populações em risco e condições associadas, se houver, além de uma lista bibliográfica consistente. Adicionalmente à proposta de desenvolvimento do diagnóstico, é necessário que sejam sugeridos resultados e intervenções de enfermagem, preferencialmente com base em sistemas de classificação como a NOC e a NIC, considerados complementares à classificação diagnóstica da NANDA-I⁽¹³⁾.

3.2.1.1 Desenvolvimento e validação de diagnósticos de enfermagem

A classificação de diagnósticos de enfermagem de NANDA-I passa por um processo contínuo de revisão e melhoria, para ser adaptada à prática diária de enfermeiros em todo o mundo e assim aumentar seu nível de evidência científica. Para que isso seja possível, é necessário que os diagnósticos demonstrem sua adaptação à prática, isto é, sejam validados em diferentes contextos, situações ou modelos teóricos determinados por meio de pesquisas⁽⁶⁴⁾.

Percebe-se o aumento constante das publicações sobre estudos de validação dos componentes diagnósticos e análises de conceito⁽⁶⁵⁾. Até a edição 2018-2020, período em que o presente projeto foi concebido e desenvolvido, as etapas de desenvolvimento de um diagnóstico de enfermagem incluíam a análise de conceito, validação de conteúdo e validação clínica. Diferentes métodos podem ser utilizados para a condução de todas essas etapas, desde métodos mais tradicionais até métodos mais recentes e alternativos⁽⁶⁶⁾.

Para a primeira etapa da construção de um diagnóstico de enfermagem ou para o seu refinamento, o método de Walker e Avant é um dos mais utilizados, e foi o método escolhido para o desenvolvimento do diagnóstico de enfermagem em estudo, Risco de reações adversas a medicamentos⁽¹⁵⁾. Esse método permite que pesquisadores examinem elementos básicos de um conceito, descrevendo-os e determinando seus usos, o que favorece o trabalho taxonômico e fundamenta a linguagem de enfermagem com uma forte base de evidências⁽⁶⁷⁾. A análise de conceito possibilita que a melhor definição conceitual seja identificada, com o apoio e suporte das manifestações clínicas que o paciente pode apresentar⁽⁶⁸⁾.

Uma vez que o diagnóstico de enfermagem foi desenvolvido e escrito com todos os seus componentes, os pesquisadores podem optar por realizar a sua validação de conteúdo com profissionais considerados experts. Entretanto, essa é uma etapa que ainda apresenta barreiras. Estudo que validou o conteúdo de diagnósticos de enfermagem relacionados a déficits de autocuidado em pacientes com acidentes vasculares cerebrais levantou a necessidade de estabelecer consenso sobre o tempo de experiência ideal dos profissionais. Nesse estudo, foram incluídos 32 enfermeiros com no mínimo um ano de experiência, o que resultou em limitações na coleta de dados e processo de validação, devido ao tempo curto de atuação. Além disso, também foi levantada a importância de conduzir a validação clínica, a fim de confirmar a legitimidade dos resultados⁽⁶⁹⁾. Deste modo, realizar somente essa etapa pode não ser suficiente para considerar um diagnóstico de enfermagem validado.

Os níveis de evidência mais altos dos diagnósticos de enfermagem da NANDA-I, até a edição 2018-2020, incluem o apoio clínico, obtido por meio de estudos de validação⁽¹³⁾. A nova edição de 2021-2023 trouxe diversas modificações nos níveis de evidência, todavia, os diagnósticos de enfermagem incluídos pela primeira vez ou mesmo os que já faziam parte da classificação, ainda foram classificados considerando os mesmos níveis da edição anterior. Destaca-se que o Comitê de Desenvolvimento de Diagnósticos da NANDA-I está fazendo as revisões e conversões de todos os diagnósticos para os novos critérios, que estarão disponíveis na próxima edição de 2024-2026, e todos os pesquisadores devem se adequar para as próximas submissões⁽⁶³⁾.

Os estudos de validação são considerados os mais robustos, tendo em vista que as características de um diagnóstico de enfermagem só devem ser consideradas válidas quando realmente ocorrem e são identificadas em situações clínicas⁽¹⁶⁾. Adicionalmente, os estudos de validação clínica permitem que os diagnósticos de enfermagem sejam refinados após a identificação da acurácia diagnóstica de cada indicador, a fim de expandir as evidências que fornecem a sua sustentação⁽⁷⁰⁾.

Para a NANDA-I, o nível um corresponde apenas a propostas de diagnósticos de enfermagem a serem desenvolvidos, o nível dois abrange diagnósticos passíveis de aprovação e publicação, os quais devem ser submetidos com todos os componentes, estejam estes baseados na literatura, análise de conceito ou consenso de especialistas. Já o nível três requer que a análise de conceito e algum estudo de validação clínica tenham sido realizados, sendo que as evidências mais robustas são aquelas oriundas de estudos com amostras aleatórias de tamanho suficiente para permitir a generalização dos resultados para a população como um todo⁽¹³⁾.

Nesta perspectiva, estudos conduzidos em diversos locais do mundo têm realizado a validação clínica de diagnósticos de enfermagem em múltiplos cenários. Como exemplos, podem ser citados estudos transversais realizados para validar as características definidoras dos diagnósticos de enfermagem Sofrimento espiritual⁽¹⁶⁾ e Disfunção sexual⁽⁷¹⁾. Outro estudo, realizado para validar as características definidoras e fatores relacionados do diagnóstico de enfermagem Estilo de vida sedentário, identificou diferenças estatísticas na maioria dos indicadores clínicos e etiológicos, entretanto, destacou as limitações desse tipo de estudo, que pode não ser o melhor método para identificar fatores causais⁽⁷²⁾.

Por isso, delineamentos mais robustos têm sido preferidos para a condução das validações clínicas. Como exemplo podem ser citados os estudos de caso-controle, indicados principalmente para validar diagnósticos de enfermagem de risco, por analisar

retrospectivamente a exposição a fatores predisponentes, que para a NANDA-I são representados pelos fatores de risco, condições associadas e populações em risco⁽⁷³⁾.

4 MÉTODO

Nesta seção serão apresentadas todas as etapas relativas aos métodos necessários para a realização deste estudo.

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de validação clínica do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos, do tipo clínico-causal, baseado no método epidemiológico de caso-controle. Nos estudos caso-controle selecionam-se duas amostras de pacientes, uma com o desfecho (caso) e outra sem o desfecho (controle), a fim de buscar retrospectivamente diferenças nas variáveis preditoras das duas amostras e verificar quais podem estar associadas com o desfecho^(74,75).

4.2 Período do estudo e local de realização

A validação clínica ocorreu no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de maio de 2019 a julho de 2020. O Centro de Pesquisa Clínica recebe pessoas de diversos locais do Brasil e é referência no desenvolvimento de estudos clínicos, desde o primeiro teste de um medicamento até a sua disponibilização para comercialização. Esses medicamentos podem ser administrados via intravenosa, subcutânea, intramuscular, intranasal e oral, de múltiplas especialidades clínicas, como oncologia, hematologia, reumatologia, entre outros.

De maneira geral, os estudos são divulgados para a população, isto é, os pacientes podem se candidatar para participação. Em algumas áreas, a possibilidade de participação inicia mediante a indicação clínica do médico assistente. Em ambos os casos, os potenciais participantes passam por uma rigorosa avaliação pela equipe do estudo para avaliação dos critérios de elegibilidade no protocolo.

É importante destacar que a enfermagem possui atuação relevante no Centro de Pesquisa Clínica. Atualmente, esta equipe é composta de três enfermeiros e dois técnicos de enfermagem. O enfermeiro participa diretamente de diversos protocolos de pesquisa, e é responsável pela infusão medicamentosa, pelo monitoramento durante a infusão e pela assistência direta ao participante, principalmente na ocorrência de reações adversas. Os enfermeiros também atuam em parceria com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de

Clínicas de Porto Alegre na avaliação da logística de estudos que são desenvolvidos neste local.

Os participantes permanecem no Centro de Pesquisa Clínica por cerca de 30 minutos até oito horas, em média de uma a três visitas semanais por um período aproximado de quatro meses a cinco anos para os protocolos que requerem infusão de medicamentos. Para participantes que recebem os medicamentos para serem administrados por via oral, o acompanhamento é realizado por meio de consultas com a equipe médica, que em caso de reações adversas, registram em prontuário eletrônico o evento. Adicionalmente, todas as reações adversas e demais eventos que ocorrem com o paciente são monitorados por uma equipe específica, que faz as notificações e encaminhamentos necessários.

4.3 População e amostra

A população do estudo incluiu participantes dos estudos clínicos com medicamentos no local do estudo. Foram incluídos adultos e crianças que participaram de protocolo de pesquisa com medicamentos; de todas as fases; independente da via de administração; que finalizaram a participação no estudo; que possuíam registro de reação adversa com a confirmação de relação de causa e efeito com o(s) medicamento(s) em estudo, ou de ausência de relação entre a reação e o(s) medicamento(s) ou confirmação da ausência de reação. Foram excluídos os participantes com informações faltantes nos registros que comprometessem a coleta e análise de dados.

4.3.1 Cálculo da amostra

O cálculo da estimativa do tamanho de amostra foi realizado com base em uma parcela de 100 pacientes da própria população em estudo e prevalência dos fatores predisponentes. Considerou-se nível de confiança de 95%, poder de 80% e uma relação de um caso para um controle. Utilizou-se prevalência de 50% de expostos a um fator de risco e *odds ratio* de 2,0 com necessidade de uma amostra de 288 participantes, 144 no grupo controle e 144 no grupo caso.

4.4 Variáveis em estudo

Com o objetivo de caracterizar a amostra o instrumento foi dividido em duas partes. Na primeira, foram incluídas as variáveis sociodemográficas e clínicas: gênero, idade, escolaridade e comorbidades. Para as comorbidades, foi utilizado um método validado, o índice de Charlson⁽⁷⁶⁾, desenvolvido por uma enfermeira e amplamente utilizado para avaliar e classificar comorbidades que podem alterar o risco de mortalidade. Esse índice é composto por 19 variáveis, com diferentes pontuações (1, 2, 3 ou 6), de maneira que o escore final é resultado da soma de todas.

Quanto ao estudo clínico em que o participante estava alocado, foram coletadas as seguintes informações: comorbidade em tratamento, especialidade, tempo de participação, via de administração do(s) medicamento(s), fase do estudo, número de medicamentos em uso no estudo e classe, sendo esta última variável consultada na plataforma online *Medscape Drugs & Diseases*. Em relação às reações adversas a medicamentos, buscou-se identificar quais as reações apresentadas pelos participantes, quanto tempo após o início de administração do medicamento a reação ocorreu e qual a conduta tomada pela equipe de saúde.

A segunda parte do instrumento foi composta pelas informações do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos. É importante destacar que esse diagnóstico de enfermagem foi previamente desenvolvido pelo mesmo grupo de pesquisadores do presente estudo e está publicado em periódico internacional⁽¹⁵⁾. O diagnóstico incluiu, por meio de uma análise de conceito, os seguintes componentes: título, que reflete o seu enunciado e foco; definição, descrição clara e precisa do diagnóstico; fatores de risco, populações em risco, condições associadas, que são fatores determinantes que aumentam o seu risco e susceptibilidade; e sugestão de três resultados de enfermagem da NOC e três intervenções de enfermagem da NIC⁽¹³⁾.

Todos os componentes propostos para o diagnóstico Risco de reações adversas a medicamentos fazem parte da prática do enfermeiro, sendo pontos avaliados diariamente durante o exame clínico. No presente estudo, foram validados os seguintes componentes⁽¹⁵⁾:

- ✓ **Fatores de risco:** consumo de álcool, tabagismo, obesidade, limitação para realizar as atividades diárias, tratamento prolongado, hospitalização prolongada, uso inapropriado do medicamento - interrupção, alteração da dose, uso *off-label* ou em circunstâncias contraindicadas, troca recente de medicamento, interações medicamentosas;

- ✓ **Populações em risco:** sexo feminino, mulheres na gravidez, residentes em área rural, baixo status socioeconômico, extremos de idade, história de quedas, história de reação adversa ou alergia, uso de múltiplos medicamentos, fatores genéticos, etnia e raça (afro-americana, caucasiana);
- ✓ **Condições associadas:** asma, vírus da imunodeficiência humana, síndrome da imunodeficiência adquirida, herpes, doença autoimune, diabetes, doença vascular periférica, doença pulmonar, doença reumatológica, neoplasia, dislipidemia, insuficiência renal, distúrbio do sistema nervoso, distúrbio sanguíneo, condição originada no período perinatal, doença hepática, demência, depressão, doença cardíaca, quimioterapia, uso de anti-inflamatório não esteroide, uso de antipsicótico, medicamento recentemente comercializado, uso de antibiótico, uso de corticosteroide, uso de anticonvulsivante, uso de analgésico e/ou opioide, uso de imunoglobulina, uso de antiemético, uso de antiulceroso, uso de solução oftálmica, uso de anestésico, uso de anticoagulate/antiagregante, uso de imunossupressor, uso de diurético, uso de medicamento para diabetes, uso de antimicótico, uso de leishmanicida, uso de anticolinérgico, uso de antiarrítmico, uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina, uso de betabloqueador, uso de medicamento para tuberculose, uso de terapia antirretroviral, múltiplas comorbidades.

Alguns desses componentes foram definidos operacionalmente para padronizar a coleta de dados:

- ✓ Fatores de risco:
 - Limitação para as atividades diárias: coletada de acordo com o índice de Barthel⁽⁷⁷⁾, índice que avalia a independência funcional de um indivíduo. Considerou-se que o participante tinha limitação quando necessitava de auxílio para pelo menos uma das seguintes atividades: Higiene pessoal, Banho, Vestir-se, Alimentar-se, Mobilidade (cama/cadeira), Mobilidade (subir/descer escadas), Mobilidade (marcha), Eliminação intestinal, Eliminação vesical, Uso de banheiro;
 - Hospitalização prolongada: considerou-se prolongada quando o tempo de internação fosse igual ou superior a 12 dias, conforme estudo prévio que identificou que esse período já é suficiente para aumentar o risco de reações adversas⁽⁷⁸⁾;

- Tratamento prolongado: quando possuía duração de pelo menos um mês, seguindo parâmetro de estudo que identificou diferença significativa na ocorrência de reações adversas, ao comparar tratamentos com duração inferior a um mês e tratamentos com períodos maiores⁽⁷⁹⁾;
 - Troca recente de medicamento: quando havia ocorrido nos últimos três meses, de acordo com evidências de uma revisão sistemática recente⁽⁸⁰⁾.
- ✓ Populações em risco:
- Extremos de idade: participantes pediátricos ou idosos⁽²⁶⁾, com idade ≤ 16 anos ou ≥ 60 anos;
 - Uso de múltiplos medicamentos: quando o número de medicamentos diferentes era igual ou superior a quatro⁽⁸¹⁾;
 - Interações medicamentosas: consultadas na plataforma online *Medscape Drugs & Diseases*.
- ✓ Condição associada:
- Medicamento recentemente comercializado: para esta variável foi considerado o intervalo de cinco anos⁽⁸²⁾ a partir do registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos que ainda não possuíam o registro na foram automaticamente considerados recentes.

4.5 Coleta de dados

A busca de participantes potencialmente elegíveis ocorreu por meio de solicitação de *Queries* daqueles indivíduos que haviam participado de estudos clínicos no Centro de Pesquisa Clínica, no intervalo de 2019 a 2015. Uma vez que a lista de participantes foi disponibilizada pelo setor responsável, iniciou-se a consulta ao prontuário pelo ano mais recente, 2019. A cada prontuário de participante identificado, os registros eletrônicos foram consultados para verificar os critérios de elegibilidade. Nesse momento foi realizada a busca de reações adversas, com base na evolução realizada durante a consulta médica, e os participantes que preencheram todos os critérios previstos foram incluídos no estudo.

Os participantes que apresentaram um primeiro registro de reação adversa com confirmação de causa e efeito foram alocados no grupo caso, e os participantes que possuíam afirmação da ausência de reações adversas decorrentes do(s) medicamento(s) em estudo

foram alocados no grupo controle. Sequencialmente, foi realizada a coleta de variáveis sociodemográficas e clínicas, e das informações das reações adversas. Os dados relacionados ao diagnóstico de enfermagem em estudo, Risco de reações adversas a medicamentos, também foram coletados, incluindo os fatores de risco, populações em risco e condições associadas presentes ou ausentes. Para a obtenção do total de participantes previstos no cálculo amostral, foi necessário consultar 3026 prontuários da lista de participantes, até o ano de 2017.

É importante destacar que a coleta de dados iniciou pelo grupo caso, em que foram incluídos todos os participantes que tiveram a confirmação de reação adversa. Após, foi realizada a coleta de dados do grupo controle. A técnica de amostra dos participantes ocorreu por meio de amostra consecutiva, o que significa que os participantes foram incluídos seguindo a ordem em que foram identificados⁽⁸³⁾.

Para a coleta de dados, foi elaborado um instrumento próprio (Apêndice A), contendo as variáveis sociodemográficas e clínicas já descritas, as informações das reações adversas e os componentes do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos. O processo de coleta de dados foi realizado pela pesquisadora com acompanhamento e supervisão de duas pesquisadoras com experiência no tema e método do estudo.

4.5.1 Estudo piloto

Com a intenção de adequar o instrumento para utilização na coleta de dados, foi realizado estudo piloto com dez participantes que participaram de estudos clínicos, contemplando as etapas previstas para a coleta de dados. Os participantes incluídos no estudo piloto não foram incluídos na amostra que compôs estes dados. Após o estudo piloto, foram ajustadas algumas variáveis do instrumento.

4.6 Análise dos dados

Para a análise dos dados dessa etapa, as variáveis categóricas foram expressas em percentual e valor absoluto e as variáveis contínuas como média \pm desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. Todas as análises estatísticas foram realizadas no programa *Statistical Package for Social Sciences* versão 20.0[®].

O Índice de Comorbidades de Charlson foi comparado entre os dois grupos pelo teste de *Mann-Whitney*. As associações entre os fatores de risco, populações em risco e condições

associadas do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos foram realizadas pelo Teste Qui-quadrado de *Pearson*, quando pelo menos 75% das frequências esperadas eram maiores que cinco, caso contrário, foi utilizado o Teste Exato de *Fisher*. *Odds ratios* foram calculados para medir o efeito da exposição entre os grupos caso e controle, com intervalo de confiança de 95%. O valor de P bicaudal $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4.7 Aspectos éticos

Em atenção à Resolução 466/2012⁽⁸⁴⁾, os aspectos éticos foram preservados e este projeto foi encaminhado à Comissão de Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sendo aprovado com numeração 2018-0231 (Anexo A) e Certificado de Apresentação de Apreciação Ética 88812718.0.0000.5327.

Os pesquisadores assinaram um Termo de Compromisso para Utilização de Dados (Anexo B) junto à instituição para coleta dos dados em prontuário dos participantes dos estudos clínicos. As informações coletadas estão armazenadas em local seguro e serão conservadas por cinco anos contados a partir da publicação dos resultados do estudo.

5 RESULTADOS

Primeiramente serão apresentadas as características sociodemográficas e clínicas de todos os participantes. Na sequência, serão apresentadas as informações dos estudos clínicos e a descrição das reações adversas a medicamentos, seguido dos resultados da validação clínica do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos.

5.1 Características sociodemográficas e clínicas dos participantes

Foram incluídos 288 participantes dos estudos clínicos, 144 no grupo caso, com reação adversa a medicamentos; e 144 no grupo controle, sem reação adversa.

A Tabela 1 ilustra os dados sociodemográficos e clínicos, com o total de participantes e separados por grupo. A amostra contemplou 284 participantes adultos e quatro crianças, sendo a idade mínima identificada dois anos e a máxima 90 anos. Evidencia-se que a média de idade de toda amostra foi de 57 ± 15 anos, predominantes do sexo masculino e com escolaridade até o ensino fundamental, completo ou incompleto. Para todos os participantes, a mediana do tempo de participação no estudo foi de 90 (15-358) dias. Foram identificadas 13 comorbidades em tratamento, com prevalência de doenças oncológicas em 143(50%) participantes, renais em 26(9%) e reumáticas em 21(7%).

Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas dos participantes, com reação adversa e sem reação adversa a medicamentos. Porto Alegre, RS, Brasil, 2019-2020.

Variáveis	Total n = 288	Casos n = 144	Controles n = 144
Idade*	57 ± 15	59 ± 14	55 ± 16
Sexo, masculino†	160 (56)	87 (60)	73 (51)
Escolaridade†			
Não estudou	10 (4)	3 (2)	7 (5)
Cursou até o ensino fundamental	139 (48)	75 (52)	64 (44)
Cursou até o ensino médio	81 (28)	40 (28)	41 (29)
Cursou até o ensino superior	49 (17)	22 (15)	27 (19)
Tempo de participação no estudo clínico, dias‡	90 (15 - 358)	15 (11-43)	335 (90-545)
Comorbidade em tratamento†			

Doença oncológica	143 (50)	127 (88)	16 (11)
Doença renal	26 (9)	1 (1)	25 (17)
Doença reumática	21 (7)	11 (8)	10 (7)
Doença cardiovascular	18 (6)	3 (2)	15 (10)
Doença inflamatória intestinal	18 (6)	-	18 (13)
Transtorno mental	15 (5)	-	15 (10)
Doença hepática	13 (5)	-	13 (9)
Doença cerebrovascular	13 (5)	-	13 (9)

Fonte: Dados da pesquisa

* média \pm desvio-padrão; † n (%);‡ mediana (percentis 25-75)

5.2 Índice de Comorbidades de Charlson e ocorrência de reações adversas

Participantes com pontuação maior do Índice de Comorbidades de Charlson apresentaram ocorrência de reações adversas. Para todos os participantes, a mediana do índice foi 3 (1-6) pontos. Evidenciou-se mediana mais alta no grupo caso 6 (3-6) versus 1 (0-3) pontos, no grupo controle, ($P < 0,001$). A Figura 1 ilustra este resultado.

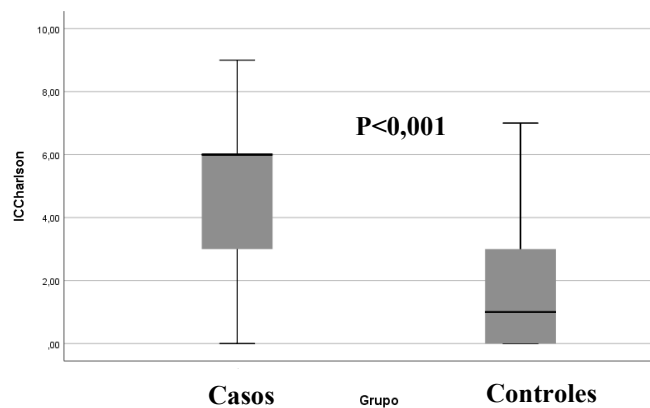


Figura 1 - Comparação do Índice de comorbidades de Charlson entre o grupo caso e o grupo controle, Teste de *Mann-Whitney*. Porto Alegre, RS, Brasil, 2019-2020.

5.3 Características dos estudos clínicos

A média do número de medicamentos em uso nos estudos foi de 2 ± 1 , com maior prevalência da via oral, em 163(57%) participantes, seguida da intravenosa em 107(38%). Os estudos foram classificados predominantemente como Fase III, e as classes de medicamentos

utilizadas com mais frequência foram quimioterápicos, em 122(42%) participantes, anticorpos monoclonais em 102(35%) e imunossupressores em 28(10%). Essas características estão descritas na Tabela 2. Outras classes de medicamentos foram identificadas com percentuais menores e variação de 0,3% a 2%: anti-inflamatório, antimetabólito, imunomodulador, vacina, ativador de miosina, antiulceroso, antirreumático, anestésico, antipsicótico, antilipêmico, antirretroviral, inibidor dos receptores da neprilisina e angiotensina, bloqueador do receptor de angiotensina, antiparkinsoniano e inibidor da acetilcolinesterase.

Tabela 2 - Características dos estudos clínicos. Porto Alegre, RS, Brasil, 2019-2020.

Variáveis	Total n = 288	Casos n = 144	Controles n = 144
Número de medicamentos em uso no protocolo*	2 ± 1	2 ± 1	1 ± 0,3
Via de administração do medicamento [†]			
Oral	163 (57)	63 (44)	100 (70)
Intravenosa	107 (38)	95 (66)	12 (8)
Subcutânea	46 (16)	17 (12)	29 (20)
Intramuscular	5 (2)	-	5 (4)
Intranasal	3 (1)	-	3 (2)
Classe do medicamento em uso no estudo [‡]			
Quimioterápico	122 (42)	117 (81)	5 (4)
Anticorpos monoclonais	102 (36)	77 (53)	25 (17)
Imunossupressor	28 (10)	23 (16)	5 (4)
Antiagregante/Anticoagulante	21 (7)	-	21 (15)
Antídoto dos efeitos dos antagonistas do ácido fólico	14 (5)	14 (10)	-
Antivirótico	13 (5)	-	13 (9)
Estabilizador do fator induzido por hipóxia	11 (4)	-	11 (8)
Antianêmico	10 (4)	1 (1)	9 (6)
Antidepressivo	9 (3)	-	9 (6)
Produto derivado de Cannabis	8 (3)	-	8 (6)
Antimicótico	8 (3)	2 (1)	6 (4)
Antidiabético	7 (2)	1 (1)	6 (4)
Hormônio	6 (2)	1 (1)	5 (4)
Anti-hipertensivo	6 (2)	-	6 (4)

Fase do estudo clínico [†]			
Fase I	1 (0,3)	1 (1)	-
Fase II	15 (5)	8 (6)	7 (5)
Fase III	260 (90)	133 (92)	127 (88)
Fase IV	12 (4)	2 (1)	10 (7)

Fonte: Dados da pesquisa

* média ± desvio-padrão; † n (%)

5.4 Características das reações adversas a medicamentos

O grupo caso foi composto por 144 participantes que tiveram reações adversas a medicamentos durante a participação no estudo. A Tabela 3 contém as informações dessas reações e descreve os encaminhamentos necessários após a intercorrência.

As reações manifestaram-se de 18 maneiras diferentes, com prevalência de sintomas gastrintestinais em 58(40%) participantes, alterações laboratoriais em 45(31%) e cutâneas em 40(28%). Em menor grau, com variação de 1% a 3%, tremores, calafrios, infecção respiratória, tosse, tontura, sudorese, alteração do sono, desidratação, epistaxe, parestesia e solução foram identificados.

Ao longo da participação no estudo, as reações ocorreram em tempos diferentes, predominantes no período de dois a sete dias após o início da administração do(s) medicamento(s). Para 85(60%) participantes, a equipe de saúde realizou alguma conduta após a reação, como prescrição de medicamentos para sinais e sintomas da reação em 70(49%) participantes e suspensão temporária do medicamento do estudo em 20(14%). Encaminhamento para especialista, aplicação de compressa, suspensão permanente do medicamento do estudo, oxigenoterapia, hemoterapia e orientação de repouso foram necessários para 1% a 3% dos participantes.

Tabela 3 - Descrição das reações adversas no grupo caso de participantes com reações a medicamentos. Porto Alegre, RS, Brasil, 2019-2020.

Variáveis	n = 144
Reação adversa apresentada*	
Sintomas gastrintestinais	58 (40)
Alterações laboratoriais	45 (31)
Manifestações cutâneas	40 (28)

Dor	25 (17)
Alteração nos sinais vitais	20 (14)
Astenia	19 (13)
Inflamação em mucosas	10 (7)
Diminuição de apetite	6 (4)
Tempo de ocorrência da reação após a administração do medicamento *	
Reação infusional	11 (8)
Até 24 horas	35 (24)
2 a 7 dias	41 (29)
8 a 14 dias	17 (12)
15 a 29 dias	9 (6)
30 dias ou mais	31 (22)
Alguma medida foi realizada pela equipe após a reação, sim *	85 (60)
Medida realizada pela equipe após a reação adversa *	
Prescrição de medicamentos para sinais e sintomas da reação adversa	70 (49)
Suspensão temporária do medicamento do estudo	20 (14)
Interrupção imediata da infusão	8 (6)
Solicitação de exames adicionais	7 (5)
Hidratação Intravenosa	6 (4)
Encaminhamento à emergência	6 (4)
Alteração na dose do medicamento do estudo	6 (4)

Fonte: Dados da pesquisa

* n (%)

5.5 Resultados da validação clínica do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos

Esse estudo buscou validar 64 componentes propostos para o diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos, divididos em nove fatores de risco, 10 populações em risco e 45 condições associadas. Destes, o fator de risco hospitalização prolongada; as populações em risco fatores genéticos e mulheres na gravidez; e as condições associadas Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, condição originada no período perinatal e uso de leishmanicida não foram identificadas na amostra estudada.

5.5.1 Validação clínica dos fatores de risco

Ao analisar somente os resultados da validação clínica dos fatores de risco, descritos na Tabela 4, observa-se que participantes com reação adversa a medicamentos tiveram significativamente mais chances de apresentar os fatores de risco consumo de álcool, tabagismo e uso inapropriado do medicamento.

Tabela 4 - Validação clínica dos fatores de risco do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos. Porto Alegre, RS, Brasil, 2019-2020.

Fatores de risco	Casos (n =144)	Controles (n = 144)	OR	IC 95%	Valor P
Consumo de álcool ^a	25	7	4,112	1,717-9,847	0,001
Tabagismo ^a	27	11	2,790	1,326-5,870	0,005
Uso inapropriado do medicamento - interrupção, alteração da dose, uso <i>off-label</i> ou em circunstâncias contraindicadas ^a	16	5	3,475	1,238-9,758	0,013
Troca recente de medicamento ^b	6	1	6,217	0,739-52,312	0,120
Obesidade ^a	25	30	0,798	0,443-1,440	0,454
Limitação para realizar atividades diárias ^a	20	10	2,161	0,974-4,798	0,054
Tratamento prolongado ^a	117	139	0,156	0,058-0,418	< 0,001
Interações medicamentosas ^a	90	96	0,833	0,514-1,352	0,460

Fonte: Dados da pesquisa

^a Teste Qui-quadrado de Pearson; ^b Teste Exato de Fisher.

5.5.2 Validação clínica das populações em risco

Participantes com reações adversas a medicamentos possuíram significativamente mais chance de serem residentes em área rural, possuir história de reação adversa ou alergia e estar em uso de múltiplos medicamentos. A Tabela 5 demonstra estes resultados.

Tabela 5 - Validação clínica das populações em risco do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos. Porto Alegre, RS, Brasil, 2019-2020.

Populações em risco	Casos (n =144)	Controles (n = 144)	OR	IC 95%	Valor P
Residentes em área rural ^a	19	-	2,152	1,893-2,447	< 0,001
História de reação adversa/alergia ^a	28	16	1,931	0,994-3,750	0,049
Uso de múltiplos medicamentos ^a	121	100	2,315	1,310-4,092	0,003
Baixo status socioeconômico ^a	54	47	1,238	0,762-2,011	0,387
Sexo feminino ^a	57	71	0,674	0,422-1,075	0,097
Extremos de idade ^a	79	69	1,321	0,831-2,100	0,238
História de quedas ^b	3	-	2,021	1,798-2,273	0,247
Etnia e raça: afro-americana, caucasiana ^a	14	17	0,805	0,381-1,701	0,568

Fonte: Dados da pesquisa

^a Teste Qui-quadrado de Pearson; ^b Teste Exato de Fisher

5.5.3 Validação clínica das condições associadas

Observa-se na Tabela 6 que os participantes que desenvolveram reações adversas a medicamentos tinham, significativamente, maior chance de apresentarem as seguintes condições associadas: estar em uso de medicamentos recentemente comercializados; neoplasia; fazer uso de quimioterápico, corticosteroide, analgésico e/ou opioide, anti-inflamatório não esteroide, imunoglobulina, imunossupressor, antibiótico, antiemético. Associações inversas foram identificadas nas seguintes variáveis: em uso de antipsicótico, anticoagulante/antiagregante, diurético, medicamento para diabetes e betabloqueador; diabetes; dislipidemia; insuficiência renal e distúrbio sanguíneo.

Tabela 6 - Validação clínica das condições associadas do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos. Porto Alegre, RS, Brasil, 2019-2020.

Condições associadas	Casos (n =144)	Controles (n = 144)	OR	IC 95%	Valor P
Medicamento recentemente	119	84	3,400	1,974-5,857	< 0,001

comercializado ^a					
Neoplasia ^a	127	16	59,765	28,932-123,457	< 0,001
Uso de:					
Quimioterapia ^a	117	5	120,467	44,968-322,720	< 0,001
Corticosteroide ^a	42	18	2,882	1,565-5,309	< 0,001
Analgésico/opioide ^a	62	13	7,619	3,944-14,719	< 0,001
Anti-inflamatório não esteroide ^a	28	6	5,552	2,222-13,870	< 0,001
Imunoglobulina ^a	77	25	5,470	3,183-9,401	< 0,001
Imunossupressor ^a	26	10	2,953	1,367-6,378	0,004
Antibiótico ^a	17	3	6,291	1,801-21,972	0,001
Antiemético ^a	34	1	44,200	5,958-327,923	< 0,001
Antipsicótico ^a	3	14	0,198	0,056-0,703	0,006
Anticoagulante / antiagregante ^a	19	50	0,286	0,158-0,517	< 0,001
Diurético ^a	35	58	0,476	0,287-0,790	0,004
Medicamento para diabetes ^a	18	38	0,398	0,215-0,739	0,003
Betabloqueador ^a	25	47	0,434	0,249-0,755	0,003
Antiulceroso ^a	29	38	0,703	0,406-1,220	0,209
Anticolinérgico ^a	6	5	1,209	0,360-4,053	0,759
Terapia antirretroviral ^b	-	4	2,029	1,803-2,283	0,122
Anticonvulsivante ^a	10	5	2,075	0,691-6,229	0,185
Solução oftálmica ^b	1	5	0,194	0,022-1,685	0,214
Antimicótico ^a	7	6	1,175	0,385-3,586	0,777
Medicamento para tuberculose ^b	-	1	2,007	1,787-2,254	1,000
Anestésico ^b	3	3	1,000	0,198-5,039	1,000
Inibidor da enzima conversora da angiotensina ^a	36	42	0,810	0,481-1,363	0,426
Antiarrítmico ^b	3	1	3,043	0,313-29,600	0,622
Diabetes ^a	20	35	0,502	0,274-0,921	0,025
Dislipidemia ^a	16	28	0,518	0,267-1,006	0,049
Insuficiência renal ^a	2	27	0,061	0,014-0,262	< 0,001

Distúrbio sanguíneo ^a	4	19	0,188	0,062-0,567	0,001
Vírus da imunodeficiência humana ^b	-	4	2,029	1,803-2,283	0,122
Herpes ^b	2	1	2,014	0,181-22,462	1,000
Doença vascular periférica ^a	6	7	0,851	0,279-2,597	0,777
Distúrbio do sistema nervoso ^b	1	7	0,137	0,017-1,127	0,067
Doença hepática ^a	9	15	0,573	0,242-1,356	0,201
Múltiplas comorbidades ^a	58	55	1,091	0,680-1,752	0,717
Asma ^b	5	2	2,554	0,487-13,384	0,447
Doença autoimune ^a	9	4	2,333	0,702-7,757	0,156
Doença pulmonar ^a	11	6	1,902	0,684-5,290	0,211
Depressão ^a	17	24	0,669	0,343-1,307	0,238
Doença reumatológica ^a	18	15	1,229	0,593-2,544	0,579
Demência ^b	-	2	2,014	1,792-2,263	0,498
Doença cardíaca ^a	61	71	0,756	0,475-1,203	0,237

Fonte: Dados da pesquisa

^a Teste Qui-quadrado de Pearson; ^b Teste Exato de Fisher

6 DISCUSSÃO

Este estudo foi conduzido para validar clinicamente o diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos, recentemente desenvolvido⁽¹⁵⁾. Por meio de um estudo de caso-controle realizado com 288 pacientes, foram validados os componentes propostos para o diagnóstico de enfermagem, que incluem os fatores de risco, as populações em risco e as condições associadas.

Quanto às características dos participantes e dos estudos clínicos, um dado interessante é a diferença no Índice de Comorbidades de Charlson entre os grupos caso e controle, cujos escores foram significativamente mais altos no grupo caso. Esses resultados demonstram que os participantes que tiveram reações adversas apresentaram, de acordo com o Índice, aumento da gravidade das suas condições⁽⁷⁶⁾.

Também cabe destacar que reações adversas manifestadas pelos pacientes são semelhantes às reações encontradas em estudos internacionais anteriores, como sintomas gastrintestinais, alterações laboratoriais e manifestações cutâneas^(6,79). Um estudo brasileiro publicado em 2019 confirma esses dados e ainda traz outras informações, como a associação entre o uso de quimioterápicos e a ocorrência de reações adversas⁽²²⁾, sendo essa a classe mais utilizada pelos pacientes do grupo caso deste estudo.

Em relação aos fatores de risco, o consumo de álcool, o tabagismo e o uso inapropriado do medicamento foram associados a mais chance de os participantes apresentarem reações adversas a medicamentos. Estudos prévios reforçam essa associação entre fatores modificáveis, como o uso de bebidas alcoólicas e tabagismo, e a ocorrência de reações adversas^(85,86). Enquanto profissional da saúde a identificação e intervenção para redução ou eliminação de fatores potencialmente evitáveis contribuem para a ocorrência de reações adversas⁽⁸⁶⁾. Como o álcool afeta o metabolismo de muitos medicamentos, assim como seu uso crônico ativa enzimas que transformam alguns medicamentos em produtos químicos tóxicos, é esperado que reações como náusea, cefaleia, sonolência e hipotensão, possam estar presentes. Destaca-se ainda que a nicotina, uma das substâncias presentes no cigarro, pode neutralizar a ação farmacológica de alguns medicamentos, o que também torna o tabagismo um fator de risco para reações adversas^(85,86).

O uso inapropriado do medicamento pelo paciente, incluindo interrupção, alteração da dose, ou uso *off-label* ou em circunstâncias contraindicadas também está relacionado à ocorrência de reações adversas. O uso *off-label*, por exemplo, envolve o uso de medicamentos para indicações, duração do tratamento ou dosagem/forma farmacêutica que não está

aprovada pela agência regulamentadora. Dados de um estudo, conduzido predominantemente com idosos em que o medicamento ceterolaco foi utilizado *off-label*, observou-se aumento de risco para reações adversas graves⁽⁸⁷⁾. Somado a isso, a interrupção do medicamento ou alteração da dose sem orientação da equipe da saúde, são pontos que ainda preocupam e precisam ser trabalhados. Nessa perspectiva, diversas estratégias como o desenvolvimento de ferramentas para auxiliar na detecção de medicamentos potencialmente inadequados tem sido cada vez mais estudadas⁽⁸⁸⁾, a fim de reduzir esse problema e os custos com medicamentos cujos danos podem superar seus benefícios⁽⁸⁹⁾.

Em relação ao comportamento do paciente, a automedicação, embora muitas vezes forneça uma solução barata, rápida e conveniente, pode trazer riscos à saúde e caracterizar uma situação de uso inadequado. Mesmo que a automedicação seja desencorajada no contexto de pesquisa clínica devido ao controle necessariamente rigoroso, faz parte do dia a dia da população em geral. Estudo realizado com 258 chineses identificou que praticamente metade dos entrevistados escolhe a automedicação em vez de consultar um especialista, por acreditarem que seu problema não é grave o suficiente para buscar um médico, por falta de tempo e custos. No entanto, embora muitos dos entrevistados acreditassem na eficácia da automedicação 17,8% experimentaram uma reação adversa a medicamentos com a automedicação. Além disso, os entrevistados que não leram a bula foram mais propensos a desenvolver reações adversas⁽⁹⁰⁾.

O fator de risco tratamento prolongado apresentou relação inversa, isto é, foi mais prevalente no grupo controle, sem reação adversa, e com diferença estatisticamente significativa. Destaca-se que, os participantes do grupo controle apresentaram tempo de participação no estudo clínico mais longo, com mediana de 335 dias, quando comparados ao grupo caso, com mediana de 15 dias. Isso se deve ao fato de os participantes do grupo caso terem sido incluídos após a primeira manifestação de reações adversas, o que ocorreu, com maior frequência, nas administrações iniciais de medicamentos.

Adicionalmente, há relatos na literatura de que a incidência de reações adversas aumenta quando há maior duração do tratamento e/ou tempo de acompanhamento⁽⁹¹⁾. Estudo realizado com 4005 pacientes indianos em acompanhamento ambulatorial identificou maior risco de reações adversas em pacientes com tratamento medicamentoso de no mínimo um mês, ao comparar tratamentos com duração inferior a um mês⁽⁷⁹⁾.

Os demais fatores de risco não apresentaram diferença entre o grupo caso e o grupo controle, mas estão apoiados por evidências, como troca recente de medicamento, preditor para reação adversa identificado em uma revisão sistemática⁽⁸⁰⁾; obesidade, condição que

provoca armazenamento de medicamentos lipossolúveis^(85,86); limitação para realizar atividades diárias, fator que pode aumentar susceptibilidade para reações adversas e outros efeitos indesejáveis⁽⁹²⁾; e interações medicamentosas, principalmente em idosos devido ao uso de múltiplos medicamentos^(26,85). Portanto, destaca-se que esses fatores não devem ser desconsiderados.

Quanto às populações em risco do novo diagnóstico Risco de reações adversas a medicamentos, evidenciou-se que participantes com reações adversas possuíam maior probabilidade de estar nas populações residentes em área rural, história de reação adversa/alergia e uso de múltiplos medicamentos. As razões para moradores em zonas rurais terem sido mais propensos à ocorrência de reações adversas ainda não estão claras, tendo em vista a escassez de publicações sobre o tema⁽⁹³⁾ e ausência de diferença estatística em estudo anterior⁽⁹⁴⁾.

História prévia de reações adversas ou alergias também são preditores significativos para reação adversa, tanto na população adulta⁽⁸⁰⁾ quanto em pacientes pediátricos⁽⁹⁵⁾. Na população pediátrica, por exemplo, estudo indicou que pacientes com história prévia de reações adversas possuíam 2,44 vezes mais chances de desenvolver reações quando comparados com aqueles sem história anterior⁽⁹⁵⁾. Por esses motivos, é fundamental questionar o paciente quanto à ocorrência de reações anteriores e realizar o registro completo e correto em prontuário^(80,95). Adicionalmente, o conhecimento da história prévia do paciente possibilita o uso de medicamentos antes da próxima administração, como os corticosteroides, o que contribui significativamente para a redução da incidência de reações adversas em pacientes com risco⁽⁹⁶⁾.

Outro ponto que colabora para o risco de reações adversas é o uso de múltiplos medicamentos, tanto prescritos ou com venda sem controle⁽⁸⁶⁾. Sempre que possível, medicamentos que podem interagir devem ser descontinuados, assim como aqueles desnecessários⁽⁸⁰⁾. Em estudo norte-americano realizado com 13.869 idosos entre 1988 e 2010, a mediana do número de medicamentos prescritos dobrou de dois para quatro⁽⁹²⁾. Deste modo, devido aos impactos da polifarmácia, seu uso tem sido uma preocupação de saúde pública constante que merece a atenção de profissionais da saúde, legislações e pesquisadores⁽⁹²⁾.

Na amostra estudada, as populações em risco Sexo feminino, Extremos de idade, História de quedas, Etnia e raça: afro-americana, caucasiana e Baixo status socioeconômico não apresentaram diferença significativa entre os grupos caso e controle. Sabe-se que as diferenças anatômicas e fisiológicas entre homens e mulheres podem afetar a maneira como o

corpo reage aos medicamentos, alterando a sua farmacocinética e farmacodinâmica⁽⁸⁶⁾. Similarmente, as particularidades de crianças e idosos também podem aumentar a susceptibilidade a reações adversas⁽⁵⁾. No entanto, em estudo prévio não foi evidenciada associação entre sexo, idade e a ocorrência de reações adversas⁽¹⁷⁾, e uma revisão sistemática recente identificou resultados conflitantes nessas mesmas variáveis⁽¹⁸⁾. Adicionalmente, estudo publicado em 2016 não demonstrou diferença na prevalência de hospitalizações por reações adversas entre países com diferentes perfis socioeconômicos⁽⁹⁷⁾. Portanto, ainda não há consenso quanto a essas populações em risco.

Outra questão que tem sido cada vez mais discutida é a origem étnica, importante variável demográfica que contribui para a oscilação do metabolismo e resposta ao medicamento entre as pessoas com diferentes etnias, aumentando a suscetibilidade de determinados indivíduos a reações adversas dependentes e independentes da dose^(24,85,86). Não foram identificados estudos que pudessem estar relacionados a história de quedas e reações adversas, com exceção de medicamentos benzodiazepínicos⁽⁹⁸⁾.

Dentre as 42 condições associadas identificadas na amostra estudada, constatou-se que participantes com reações adversas possuíam maior chance de estar em uso de medicamentos recentemente comercializados; possuir neoplasia; fazer uso de quimioterápico, imunoglobulina, imunossupressor, analgésico e/ou opioide, anti-inflamatório não esteroide, antibiótico, antiemético e corticosteroide.

Uma vez que um medicamento é comercializado, a detecção e predição de reações adversas é uma tarefa fundamental na vigilância da sua segurança. Mesmo que tenha passado pelas diversas fases dos estudos clínicos, ainda pode causar reações adversas⁽⁸⁵⁾. Nessa fase de pós-comercialização, os tipos e incidência das reações adversas geralmente são determinados, por isso a importância de manter os estudos⁽²⁴⁾. Considerando que o campo do presente estudo foi um centro de pesquisa clínica que conduz estudos de todas as fases, inclusive com medicamentos recentemente comercializados, os achados da literatura estão de acordo com os resultados encontrados.

Participantes com alguma neoplasia e em uso de quimioterápicos e imunoglobulinas foram, respectivamente, a comorbidade em tratamento e classes do medicamento em estudo mais prevalentes na amostra. Estudo que avaliou as suspeitas de reações adversas a medicamentos notificadas no sistema de farmacovigilância do Brasil constatou que agentes antineoplásicos e imunomodulares foram os medicamentos com maior frequência nas reações adversas graves. Nas suspeitas de reações adversas classificadas como não graves, esse grupo foi o segundo mais prevalente, atrás apenas dos anti-infecciosos gerais para uso sistêmico⁽²²⁾.

Somados a isso, revisão sistemática que reuniu evidências sobre readmissões hospitalares relacionadas a medicamentos identificou neoplasia e uso de medicamentos para o seu tratamento como fatores predisponentes para reação adversa⁽¹⁸⁾.

Destaca-se que as imunoglobulinas, embora possam ser usadas em diversas comorbidades, tem sido cada vez mais prescritas para o tratamento de neoplasias. Embora, venha demonstrando resultados eficazes para doenças malignas, seu uso está associado ao desenvolvimento de reações adversas⁽⁹⁹⁾, como imunodeficiência, doença cardíaca, diarreia, exantema, hipertensão, sangramento gastrointestinal ou perfuração e tromboembolismo. Portanto, é necessário que a equipe tenha conhecimento desses novos medicamentos e suas complicações potencialmente graves⁽¹⁰⁰⁾.

Os imunossupressores também estiveram dentre os medicamentos em estudo mais prevalentes. Erros na sua prescrição ou dispensação podem resultar em complicações na medula óssea, pulmonares e, em alguns casos, morte. Nesse sentido, os processos de segurança no uso desses medicamentos devem ser conduzidos para evitar erros, e seu uso e monitoramento devem ser conduzidos com o mesmo rigor para administração oral ou intravenosa⁽¹⁰¹⁾.

Nessa perspectiva, com o objetivo de contribuir para a segurança medicamentosa, uma publicação recente da Organização Mundial da Saúde classificou alguns medicamentos como “alto risco”, isto é, que possuem maior probabilidade de danos, principalmente quando usados inadequadamente. Além de quimioterápicos e imunossupressores, foram incluídos os analgésicos, com risco maior para crianças devido ao alto uso do paracetamol, combinado ou isolado; e opioides, disponíveis em uma ampla gama de variações e tempos de ação, cujas reações adversas podem incluir náuseas/vômitos, constipação e até depressão respiratória ou parada respiratória. Anti-inflamatórios e antibióticos foram incluídos para situações especiais, como pacientes idosos ou crianças, presença de insuficiência renal, obesidade, e indivíduos obesos, entre outros, particularmente quando são administradas altas doses⁽¹⁰¹⁾.

Destaca-se que sintomas gastrintestinais foram as reações adversas mais prevalentes neste estudo. Náuseas e vômitos, por exemplo, são sintomas comumente encontrados e com múltiplas causas, e sabe-se que são reações frequentes durante o tratamento de câncer, tanto por quimioterapia oral quanto intravenosa. Alguns medicamentos, como a cisplatina e a ciclofosfamida, possuem alto risco emetogênico, ou seja, 90% ou mais dos pacientes experienciam vômitos agudos com o seu uso⁽¹⁰²⁾. Por outro lado, o uso de antieméticos também pode acarretar reações adversas, como alterações no eletrocardiograma em adultos e sintomas extrapiramidais em crianças⁽¹⁰³⁾. Por isso, é importante avaliar fatores como idade,

indicação, comorbidades e o risco de reações adversas ao escolher o antiemético, bem como informar os pacientes quanto as possíveis reações^(102,103).

Embora, os antieméticos não tenham sido os medicamentos testados nas pesquisas clínicas do presente estudo, estiveram presentes nas prescrições como tratamento complementar, provavelmente devido ao uso de quimioterápicos e imunoglobulinas. Do mesmo modo, os corticosteroides também foram utilizados como tratamento complementar e estiveram associados com o desenvolvimento de reações adversas. Nesse sentido, revisão sistemática incluiu essa classe entre os medicamentos que mais causam readmissões associadas a medicamentos⁽¹⁸⁾. Destaca-se que o uso de corticosteroides está associado a reações geralmente decorrentes da exposição cumulativa ao medicamento, como o desenvolvimento de osteoporose em pacientes com tratamento de longo prazo com corticosteroides⁽¹⁰⁴⁾.

Vinte e três condições associadas do diagnóstico de enfermagem não apresentaram diferença estatisticamente significativa: uso de antiulceroso, anticolinérgico, terapia antirretroviral, anticonvulsivante, solução oftálmica, antimicótico, medicamento para tuberculose, anestésico, inibidor da enzima conversora da angiotensina, antiarrítmico, vírus da imunodeficiência humana; herpes, doença vascular periférica, distúrbio do sistema nervoso, doença hepática, asma, doença autoimune, doença pulmonar, depressão, doença reumatológica, demência, doença cardíaca; e múltiplas comorbidades. Embora, não tenham sido significativas na amostra estudada, muitas dessas condições foram identificadas como fator predisponente para reações adversas em estudos anteriores^(18,80,86,95,104), e algumas estão incluídas na lista de medicamentos de “alto risco” da Organização Mundial da Saúde⁽¹⁰¹⁾. Além disso, algumas dessas variáveis foram pouco expressivas na amostra, o que pode ter contribuído para esses resultados.

Entre as condições associadas, nove foram mais prevalentes no grupo controle. Essa situação provavelmente representa uma associação espúria, considerando que não há explicações clínicas e literatura que justifiquem esses resultados.

Ao finalizar esta discussão, salienta-se que ao longo da condução do estudo, a pandemia do novo coronavírus se instalou e trouxe um desafio imenso para o mundo e para os profissionais de saúde. Tendo em vista que é uma condição ainda sem tratamento, medicamentos têm sido frequentemente utilizados de modo *off-label* na tentativa de combater essa infecção. Um estudo realizado na França teve como objetivo caracterizar todas as notificações de reações adversas cardíacas associadas à prescrição de quatro medicamentos para o novo coronavírus. Os resultados demonstraram 120 notificações de reações adversas,

predominantemente (96%) classificadas como grave. De acordo com o estudo, esses números foram mais frequentes do que as notificações de três décadas antes da pandemia na França⁽¹⁰⁵⁾.

Para a equipe de enfermagem, a pandemia tem trazido enormes desafios, e a cada dia, novas evidências e necessidades de mudanças na prática são identificadas, desde a avaliação do paciente, inclusão de políticas, diretrizes para testagem e tratamentos, o que gera estresse e exige atenção constante. As recomendações de tratamento têm modificado com tanta rapidez, que os enfermeiros devem estar permanentemente buscando atualização. Como exemplos de tratamentos novos podem ser citados os corticosteroides sistêmicos, terapias antivirais ou imunomoduladoras, hidroxicloroquina ou cloroquina, plasma convalescente e o remdesivir, medicamentos que ainda não possuem evidência totalmente comprovada. Por isso, é preciso monitoramento contínuo dos pacientes, principalmente quanto à ocorrência de reações adversas⁽¹⁰⁶⁾.

Portanto, acredita-se que todas essas situações tenham tornado o diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos ainda mais necessário e relevante, pois permite que o enfermeiro se atente à avaliação de todas as circunstâncias que podem trazer risco de reações adversas. Adicionalmente, destaca-se como pontos fortes do estudo o método robusto utilizado para validação clínica do diagnóstico Risco de reações adversas a medicamentos; que os resultados estão de acordo com evidências clínicas no contexto em estudo e que este diagnóstico irá contribuir para a etapa diagnóstica dos enfermeiros em diferentes cenários de prática, em que não se dispunha desta hipótese para intervenções essenciais.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo possui limitações. Primeiramente, alguns fatores de risco não puderam ser validados porque não foram identificados na amostra em estudo, provavelmente por serem fatores excludentes dos protocolos de pesquisa clínica. São estes: o fator de risco hospitalização prolongada, as populações em risco fatores genéticos e mulheres na gravidez, e as condições associadas Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, condição originada no período perinatal e uso de leishmanicida, portanto não puderam ser validadas.

Adicionalmente, a coleta de dados previu a inclusão dos participantes com reações adversas na primeira manifestação de reação, o que acarretou tempo de seguimento menor se comparados aos pacientes do grupo controle. Para esses participantes, foi feita a busca até o final da sua participação no estudo clínico, a fim de assegurar a ausência de reações adversas.

8 CONCLUSÕES

O presente estudo, realizado com participantes em protocolo de pesquisa com medicamentos, validou clinicamente 16 do total de 64 componentes propostos para o diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos, os quais se relacionaram significativamente à ocorrência do desfecho. Foram validados três fatores de risco: consumo de álcool, tabagismo e uso inapropriado do medicamento; três populações em risco: residir em área rural, possuir história de reação adversa ou alergia e estar em uso de múltiplos medicamentos. Adicionalmente, foram validadas 10 condições associadas: estar em uso de medicamentos recentemente comercializados; possuir neoplasia; fazer uso de quimioterápico, corticosteroide, analgésico e/ou opioide, anti-inflamatório não esteroide, imunoglobulina, imunossupressor, antibiótico e antiemético.

Com relação aos demais componentes que não foram identificados na amostra ou não apresentaram associações estatisticamente significativas, é preciso considerar que todos foram previamente evidenciados na literatura. A escolha de um cenário característico e controlado como um centro de pesquisa clínica também pode estar relacionada com essa situação. Ainda assim, reitera-se que o cenário estudado conduz pesquisas clínicas em múltiplas especialidades, com pacientes e problemas de saúde reais, o que permite que os resultados apresentados sejam aplicados na prática assistencial. De tal modo, ao mesmo tempo que esse estudo fornece evidências científicas inéditas, também traz oportunidades para o desenvolvimento de estudos em cenários diferentes, o que irá permitir que novas evidências de validade sejam obtidas a partir de outras populações.

8.1 Implicações para a prática clínica

Acredita-se que os resultados desse estudo irão auxiliar e subsidiar os enfermeiros que assistem diretamente pacientes em uso de medicamentos, que poderão avaliar e intervir antecipadamente em pacientes suscetíveis, em qualquer cenário de atuação. Somado a isso, é importante mencionar a constante preocupação da equipe de enfermagem com a segurança do paciente, principalmente quanto à administração segura de medicamentos. Ao realizar a coleta de dados e avaliação do paciente, o enfermeiro poderá fazer uso de um diagnóstico de enfermagem apropriado e específico, que servirá de base para a escolha de medidas preventivas e como evidência científica para realizar discussões junto a outros profissionais

de saúde. Por conseguinte, o paciente receberá uma assistência mais segura e possíveis danos serão evitados ou minimizados.

Destaca-se que, embora os medicamentos sejam de maneira geral associados ao risco de reações adversas, o principal ponto forte deste estudo está em permitir a conceptualização e identificação de fatores de risco, condições associadas e populações em risco mais específicos e validados clinicamente, o que contribui para o avanço da ciência da enfermagem, bem como para a prática clínica baseada em evidências.

8.2 Implicações para o ensino

Sabe-se que desde a graduação, os estudantes são estimulados a exercer o seu raciocínio clínico para formular hipóteses sobre problemas reais, potenciais ou situações de risco. No entanto, quando o enfermeiro é considerado experiente, este raciocínio ocorre de maneira rápida e natural, quando comparado ao estudante, que necessita de auxílio. Assim, à medida que um diagnóstico de enfermagem é refinado e validado clinicamente, a sua compreensão e utilização se tornam mais compreensíveis e factíveis, o que poderá facilitar o processo de ensino-aprendizagem. Também se espera que esse estudo contribua com a divulgação dos diagnósticos de enfermagem e utilização no meio acadêmico, aliado como uma etapa do Processo de Enfermagem.

8.3 Implicações para os Sistemas de Linguagem Padronizada

Salienta-se que o diagnóstico de enfermagem validado no presente estudo foi estruturado com base nos componentes e critérios de nível de evidência preconizados pela classificação diagnóstica da NANDA-I. Portanto, este estudo também contribui para o refinamento e qualificação da NANDA-I, que poderá dispor de mais um diagnóstico de enfermagem com literatura atual e validado clinicamente, preenchendo a lacuna do conhecimento de um diagnóstico para uma condição clínica relevante que ainda não havia sido abordada.

Como próximo passo do presente estudo, o diagnóstico Risco de reações adversas a medicamentos será submetido para classificação diagnóstica da NANDA-I, para a sua avaliação e análise quanto à inclusão na próxima edição. Este diagnóstico será enviado com todos os componentes exigidos pela classificação e com os fatores de risco, condições associadas e populações em risco que apresentaram resultados significativos no presente

estudo. De acordo com os critérios de nível de evidência da própria classificação, o diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos possui alto nível de evidência, pois foi desenvolvido com base em literatura e validado clinicamente por meio de um estudo robusto como o caso-controle.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance (Safety monitoring of medicinal products). Geneva: WHO; 2002.
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9.
3. Khalil H, Huang C. Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2020 Jan 6;20(1):5. doi: 10.1186/s12913-019-4651-7. PMID: 31902367; PMCID: PMC6943955.
4. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015 May;38(5):437-53. doi: 10.1007/s40264-015-0281-0. PMID: 25822400; PMCID: PMC4412588.
5. Patton K, Borshoff DC. Adverse drug reactions. *Anaesthesia*. 2018 Jan;73 Suppl 1:76-84. doi: 10.1111/anae.14143. PMID: 29313907.
6. Al Damen L, Basheti I. Preventability analysis of adverse drug reactions in a Jordanian hospital: a prospective observational study. *Int J Clin Pharm*. 2019 Dec;41(6):1599-1610. doi: 10.1007/s11096-019-00925-0. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31654365.
7. Ferner RE, McGettigan P. Adverse drug reactions. *BMJ*. 2018 Nov 6;363:k4051. doi: 10.1136/bmj.k4051. Erratum in: *BMJ*. 2018 Nov 12;363:k4777. PMID: 30401691.
8. Seid MA, Kasahun AE, Mante BM, Gebremariam SN. Healthcare professionals' knowledge, attitude and practice towards adverse drug reaction (ADR) reporting at the health center level in Ethiopia. *Int J Clin Pharm*. 2018 Aug;40(4):895-902. doi: 10.1007/s11096-018-0682-0. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30094559.
9. Kavanagh C. Medication governance: preventing errors and promoting patient safety. *Br J Nurs*. 2017 Feb 9;26(3):159-165. doi: 10.12968/bjon.2017.26.3.159. PMID: 28185490.
10. Gillam SW, Gillam AR, Casler TL, Curcio K. Education for medications and side effects: a two part mechanism for improving the patient experience. *Appl Nurs Res*. 2016 Aug;31:72-8. doi: 10.1016/j.apnr.2015.11.017. Epub 2015 Nov 30. PMID: 27397822.
11. Mantovani VM, Moorhead S, Abe N. NANDA-I, NOC, and NIC Linkages for Nutritional Problems. *Int J Nurs Knowl*. 2020 Oct;31(4):246-252. doi: 10.1111/2047-3095.12279. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32181604.
12. Bittencourt GKGD, Crossetti MGO. Habilidades de pensamento crítico no processo diagnóstico em enfermagem. *Rev. esc. enferm. USP [Internet]*. 2013 Apr [cited 2020 Oct 26]; 47(2): 341-347. Available from:

- http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342013000200010&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342013000200010>.
13. Herdman TH, Kamitsuru S. (Eds.) NANDA International nursing diagnoses: Definitions and classification, 2018–2020. New York, NY: Thieme Medical Publishers, 2017.
 14. Joint Task Force on Practice Parameters. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:273.e1-273.e78.
 15. Mantovani VM, Moorhead S, Almeida MA, Rabelo-Silva ER. Adverse Reactions to Medications: Concept Analysis and Development of a New Risk Nursing Diagnosis. *Int J Nurs Knowl*. 2020 Apr;31(2):87-93. doi: 10.1111/2047-3095.12237. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30900386.
 16. Caldeira S, Timmins F, de Carvalho EC, Vieira M. Clinical Validation of the Nursing Diagnosis Spiritual Distress in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. *Int J Nurs Knowl*. 2017 Jan;28(1):44-52. doi: 10.1111/2047-3095.12105. Epub 2015 Jun 11. PMID: 26095541.
 17. Komagamine J, Kobayashi M. Prevalence of hospitalisation caused by adverse drug reactions at an internal medicine ward of a single centre in Japan: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019 Aug 5;9(8):e030515. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030515. PMID: 31383710; PMCID: PMC6687054.
 18. El Morabet N, Uitvlugt EB, van den Bemt BJJ, van den Bemt PMLA, Janssen MJA, Karapinar-Çarkit F. Prevalence and Preventability of Drug-Related Hospital Readmissions: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Mar;66(3):602-608. doi: 10.1111/jgs.15244. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29468640.
 19. Wolfe D, Yazdi F, Kanji S, Burry L, Beck A, Butler C, Esmaeilisaraji L, Hamel C, Hersi M, Skidmore B, Moher D, Hutton B. Incidence, causes, and consequences of preventable adverse drug reactions occurring in inpatients: A systematic review of systematic reviews. *PLoS One*. 2018 Oct 11;13(10):e0205426. doi: 10.1371/journal.pone.0205426. PMID: 30308067; PMCID: PMC6181371.
 20. Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, Lucchesi S, Angelica R, Crisafulli S, Ingrasciotta Y, Salvo F, Spina E, Trifirò G. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Jul;17(7):681-695. doi: 10.1080/14740338.2018.1491547. Epub 2018 Jul 3. PMID: 29952667.
 21. Ministério da Saúde (BR), Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Casos Registrados de Intoxicação Humana, de Intoxicação Animal e de Solicitação de Informação por Agente Tóxico. Brasil, 2017 [Internet]. Rio de Janeiro, 2017 [cited 2020

- Nov 24]. Available from: https://sinitox.icict.fiocruz.br/sites/sinitox.icict.fiocruz.br/files//Brasil4_1.pdf
22. Mota DM, Vigo A, Kuchenbecker RS. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2019 [cited 2020 Nov 25]; 35(8): e00148818. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2019001005005&lng=en. Epub Aug 22, 2019. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00148818>.
 23. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013 Dec;4(Suppl 1):S73-7.
 24. Kaufman G. Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting. *Nurs Stand*. 2016 Aug 10;30(50):53-63. doi: 10.7748/ns.2016.e10214. PMID: 27507394.
 25. Jordan S, Vaismoradi M, Griffiths P. Adverse Drug Reactions, Nursing and Policy: A Narrative Review. *Ann Nurs Pract*. 2016;3(3):1050.
 26. Wooten, J. M. (2010). Adverse drug reactions: Part I. *Southern Medical Journal*, 103(10), 1025–1028.
 27. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ*. 1998 May 16;316(7143):1511-4. doi: 10.1136/bmj.316.7143.1511. PMID: 9582146; PMCID: PMC1113161.
 28. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ*. 2003 Nov 22;327(7425):1222-5. doi: 10.1136/bmj.327.7425.1222. PMID: 14630763; PMCID: PMC274067.
 29. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products - Content and Format. Rockville: FDA; 2006.
 30. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154. PMID: 7249508.
 31. Shakib S, Caughey GE, Fok JS, Smith WB. Adverse drug reaction classification by health professionals: appropriate discrimination between allergy and intolerance? *Clin Transl Allergy*. 2019 Mar 19;9:18. doi: 10.1186/s13601-019-0259-6. PMID: 30923609; PMCID: PMC6423864.
 32. Bukic J, Rusic D, Mas P, Karabatic D, Bozic J, Perisin AS, Leskur D, Krnic D, Tomic S, Modun D. Analysis of spontaneous reporting of suspected adverse drug reactions for non-

- analgesic over-the-counter drugs from 2008 to 2017. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019 Oct 18;20(1):60. doi: 10.1186/s40360-019-0338-2. PMID: 31627740; PMCID: PMC6798506.
33. Al Dweik R, Stacey D, Kohen D, Yaya S. Factors affecting patient reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Apr;83(4):875-883. doi: 10.1111/bcp.13159. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27868226; PMCID: PMC5346870.
34. Chary KV, Pandian K. Accelerated approval of drugs: ethics versus efficacy. *Indian J Med Ethics.* 2017 Oct-Dec;2(4):244-247. doi: 10.20529/IJME.2017.062. PMID: 28661403.
35. Daluwatte C, Schotland P, Strauss DG, Burkhart KK, Racz R. Predicting potential adverse events using safety data from marketed drugs. *BMC Bioinformatics.* 2020 Apr 29;21(1):163. doi: 10.1186/s12859-020-3509-7. PMID: 32349656; PMCID: PMC7191698.
36. Zhao J, Henriksson A, Kvist M, Asker L, Boström H. Handling Temporality of Clinical Events for Drug Safety Surveillance. *AMIA Annu Symp Proc.* 2015 Nov 5;2015:1371-80. PMID: 26958278; PMCID: PMC4765556.
37. Wang G, Jung K, Winnenburg R, Shah NH. A method for systematic discovery of adverse drug events from clinical notes. *J Am Med Inform Assoc.* 2015 Nov;22(6):1196-204. doi: 10.1093/jamia/ocv102. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26232442; PMCID: PMC4921953.
38. Ibrahim H, Saad A, Abdo A, Sharaf Eldin A. Mining association patterns of drug-interactions using post marketing FDA's spontaneous reporting data. *J Biomed Inform.* 2016 Apr;60:294-308. doi: 10.1016/j.jbi.2016.02.009. Epub 2016 Feb 20. PMID: 26903152.
39. Diao G, Liu GF, Zeng D, Wang W, Tan X, Heyse JF, Ibrahim JG. Efficient methods for signal detection from correlated adverse events in clinical trials. *Biometrics.* 2019 Sep;75(3):1000-1008. doi: 10.1111/biom.13031. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30690717; PMCID: PMC6661211.
40. Brænd AM, Straand J, Klovning A. Clinical drug trials in general practice: how well are external validity issues reported? *BMC Fam Pract.* 2017 Dec 29;18(1):113. doi: 10.1186/s12875-017-0680-7. PMID: 29284407; PMCID: PMC5746953.
41. Liu R, Zhang P. Towards early detection of adverse drug reactions: combining pre-clinical drug structures and post-market safety reports. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2019 Dec 18;19(1):279. doi: 10.1186/s12911-019-0999-1. PMID: 31849321; PMCID: PMC6918608.

42. Silva AM, Pereira M, Dias CC, Ventura Â, Sousa-Pinto B. Real-world evidence in antiretroviral therapy: drug safety data. *Braz J Infect Dis*. 2020 May-Jun;24(3):271-272. doi: 10.1016/j.bjid.2020.04.013. Epub 2020 May 15. PMID: 32417161.
43. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med*. 2016 Feb 4;14:10. doi: 10.1186/s12916-016-0553-2. Erratum in: *BMC Med*. 2019 Mar 2;17(1):56. PMID: 26843061; PMCID: PMC4740994.
44. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Delays in the post-marketing withdrawal of drugs to which deaths have been attributed: a systematic investigation and analysis. *BMC Med*. 2015 Feb 5;13:26. doi: 10.1186/s12916-014-0262-7. PMID: 25651859; PMCID: PMC4318389.
45. Fujiwara M, Kawasaki Y, Yamada H. A Pharmacovigilance Approach for Post-Marketing in Japan Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database and Association Analysis. *PLoS One*. 2016 Apr 27;11(4):e0154425. doi: 10.1371/journal.pone.0154425. PMID: 27119382; PMCID: PMC4847915.
46. Praxedes MF da S, Telles Filho PCP, Miasso AI, Pereira Júnior A do C. Administração de medicamentos: identificação e análise das necessidades educacionais de enfermeiros [Internet]. *Rev. enferm. UFPE on line*. 2015 [cited 2020 Nov 25]; 9(1):76-83. Available from: http://www.revista.ufpe.br/revistaenfermagem/index.php/revista/article/view/7319/pdf_6863
47. Varallo FR, Planeta CS, Mastroianni PC. Effectiveness of pharmacovigilance: multifaceted educational intervention related to the knowledge, skills and attitudes of multidisciplinary hospital staff. *Clinics (São Paulo)*. 2017 Jan 1;72(1):51-57. doi: 10.6061/clinics/2017(01)09. PMID: 28226033; PMCID: PMC5251201.
48. Cardoso ASF, Muller S, Echer IC, Rabelo-Silva ER, Boni FG, Ribeiro AS. Elaboração e validação de checklist para administração de medicamentos para pacientes em protocolos de pesquisa *Rev Gaúcha Enferm*. 2019;40(esp):e20180311 doi: <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2019.20180311>
49. van Eekeren R, Rolfes L, Koster AS, Magro L, Parthasarathi G, Al Ramimmy H, Schutte T, Tanaka D, van Puijenbroek E, Härmark L. What Future Healthcare Professionals Need to Know About Pharmacovigilance: Introduction of the WHO PV Core Curriculum for University Teaching with Focus on Clinical Aspects. *Drug Saf*. 2018 Nov;41(11):1003-1011. doi: 10.1007/s40264-018-0681-z. PMID: 29949100; PMCID: PMC6182454.

50. Lima JJ, Vieira LGD, Nunes MM. Computerized nursing process: development of a mobile technology for use with neonates. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2018 [cited 2020 Nov 25]; 71(Suppl 3):1273-80. [Thematic Issue: Health of woman and child] Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672018000901273&lng=en. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0267>.
51. Barros ALBL, Sanchez CG, Lopes JL, Lopes MHBM, Silva RCG. Processo de enfermagem. In: Barros ALBL, Sanchez CG, Lopes JL, Dell'Acqua MCQ, Lopes MHBM, Silva RCG. *Processo de enfermagem: guia para a prática* [Internet]. São Paulo: Conselho Regional de Enfermagem de São Paulo (COREN-SP); 2015 [cited 15 Jan 2018]. Available from em: <http://portal.coren-sp.gov.br/sites/default/files/SAE-web.pdf>
52. Dal Sasso Grace TM, Barra DCC, Paese F, Almeida SRW, Rios GC, Marinho MM, Debétio MG. Processo de enfermagem informatizado: metodologia para associação da avaliação clínica, diagnósticos, intervenções e resultados. *Rev. esc. enferm. USP* [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Dec 06]; 47(1): 242-249. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342013000100031&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342013000100031>.
53. Stonehouse D. Understanding the nursing process. *BJHA*. 2017;11(8):388-391.
54. Rabelo-Silva ER, Mantovani VM, Pedraza LL, Cardoso PC, Lopes CT, Herdman TH. International Collaboration and New Research Evidence on Nanda International Terminology. *Int J Nurs Knowl*. 2020 Jul 24. doi: 10.1111/2047-3095.12300. Epub ahead of print. PMID: 32706525.
55. Lima AFC, Ortiz DR. Direct cost of development and documentation of the nursing process. *Rev Bras Enferm*. 2015;68(3):683-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167.2015680416i>
56. Baraki Z, Girmay F, Kidanu K, Gerense H, Gezehgne D, Teklay H. A cross sectional study on nursing process implementation and associated factors among nurses working in selected hospitals of Central and Northwest zones, Tigray Region, Ethiopia. *BMC Nurs*. 2017 Sep 15;16:54. doi: 10.1186/s12912-017-0248-9. PMID: 28932170; PMCID: PMC5602869.
57. Agyeman-Yeboah J, Korsah KA, Okrah J. Factors that influence the clinical utilization of the nursing process at a hospital in Accra, Ghana. *BMC Nurs*. 2017 Jun 9;16:30. doi: 10.1186/s12912-017-0228-0. PMID: 28615989; PMCID: PMC5466728.
58. Herdman TH. Processo de enfermagem: um momento para relembrar seu propósito. *Rev Rene*. 2013;14(3):58-59.

59. Moorhead S, Swanson E, Johnson M, Maas ML Nursing outcomes classification (NOC) (6th ed.). St. Louis, MO: Mosby, 2018.
60. Butcher HK, Bulechek GM, Dochterman JM, Wagner CM. Nursing interventions classification (NIC) (7th ed.). St. Louis, MO: Mosby, 2018.
61. da Costa C, Linch GFDC. Implementation of Electronic Records Related to Nursing Diagnoses. *Int J Nurs Knowl*. 2020 Jan;31(1):50-58. doi: 10.1111/2047-3095.12219. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30040237.
62. Tastan S, Linch GC, Keenan GM, Stifter J, McKinney D, Fahey L, Lopez KD, Yao Y, Wilkie DJ. Evidence for the existing American Nurses Association-recognized standardized nursing terminologies: a systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2014 Aug;51(8):1160-70. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2013.12.004.
63. Herdman TH, Kamitsuru S, Lopes CT. (Eds.) NANDA International nursing diagnoses: Definitions and classification, 2021–2023. New York, NY: Thieme Medical Publishers, 2021.
64. Bocchino A, Medialdea MJ, Lepiani I, Mejías C, Dueñas M. The Nursing Diagnosis Development of Unemployment Disorder: Content Validation With Nursing Experts. *Int J Nurs Knowl*. 2017 Oct;28(4):184-191. doi: 10.1111/2047-3095.12149. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27306923.
65. Hirano GSB, Lopes CT, Barros ALBL. Development of research on nursing diagnoses in Brazilian graduate programs. *Rev Bras Enferm*. 2019;72(4):926-32. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0259>
66. Lopes MVO, Silva VM, Araujo TL. Validação de diagnósticos de enfermagem: desafios e alternativas. *Rev. bras. enferm*. [Internet]. 2013 Oct [cited 2020 Dec 12]; 66(5):649-655. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672013000500002&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672013000500002>.
67. Walker LO, Avant KC Strategies for theory construction in nursing (5th ed.). Boston, MA: Prentice Hall, 2011.
68. Mercês CAMF, Souto JDSS, Zaccaro KRL, de Souza JF, Primo CC, Brandão MAG. Death Anxiety: Concept Analysis and Clarification of Nursing Diagnosis. *Int J Nurs Knowl*. 2020 Jul;31(3):218-227. doi: 10.1111/2047-3095.12260. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31538748.
69. Oliveira-Kumakura ARS, da Silva KCR, Sousa CMFM, Biscaro JA, Spagnol GS, Morais SCR. Content Validation of Clinical Evidence Related to Self-Care Deficits of Patients

- With Stroke. *Rehabil Nurs*. 2019 Apr 1. doi: 10.1097/rnj.0000000000000225. Epub ahead of print. PMID: 30973452.
70. Teixeira IX, Lopes MV, Martins LC, Diniz CM, de Menezes AP, Alves NP. Validation of Clinical Indicators of Imbalanced Nutrition: Less Than Body Requirements in Early Childhood. *J Pediatr Nurs*. 2016 Mar-Apr;31(2):179-86. doi: 10.1016/j.pedn.2015.02.011. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25770707.
 71. Carteiro D, Caldeira S, Sousa L, Costa D, Mendes C. Clinical Validation of the Nursing Diagnosis of Sexual Dysfunction in Pregnant Women. *Int J Nurs Knowl*. 2017 Oct;28(4):219-224. doi: 10.1111/2047-3095.12139. Epub 2016 Apr 5. PMID: 27059165.
 72. de Oliveira MR, da Silva VM, Guedes NG, de Oliveira Lopes MV. Clinical Validation of the "Sedentary Lifestyle" Nursing Diagnosis in Secondary School Students. *J Sch Nurs*. 2016 Jun;32(3):186-94. doi: 10.1177/1059840515588956. Epub 2015 Jun 7. PMID: 26054358.
 73. Rembold SM, Santana RF, de Oliveira Lopes MV, Melo UG. Nursing Diagnosis Risk for Delayed Surgical Recovery (00246) in Adult and Elderly: A Case-Control Study. *Int J Nurs Knowl*. 2020 Oct;31(4):268-274. doi: 10.1111/2047-3095.12274. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31925941.
 74. Polit DF, Beck CT. *Fundamentos de pesquisa em enfermagem: avaliação de evidências para a prática de enfermagem*. Denise Regina de Sales, tradutora. 7. ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.
 75. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a Pesquisa Clínica: Uma Abordagem Epidemiológica*. André Garcia Islabão, tradutor. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2015.
 76. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994 Nov;47(11):1245-51. doi: 10.1016/0895-4356(94)90129-5. PMID: 7722560.
 77. Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal* 1965;14:56-61.
 78. Tangiisuran B, Scutt G, Stevenson J, Wright J, Onder G, Petrovic M, van der Cammen TJ, Rajkumar C, Davies G. Development and Validation of a Risk Model for Predicting Adverse Drug Reactions in Older People during Hospital Stay: Brighton Adverse Drug Reactions Risk (BADRI) Model. *PLoS ONE*. 2012; 9(10): e111254. doi:10.1371/journal.pone.0111254

79. Mandavi, Sanjay D'Cruz, Atul Sachdev, Pramil Tiwari. Adverse drug reactions & their risk factors among Indian ambulatory elderly patients. *Indian J Med Res.* 2012 Sep; 136(3): 404–410.
80. Mudigubba MK, Murthy MK, Swaroop AM, Nayantara M, Dahiya S. A systematic review of risk factors of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Asian J Pharm Clin Res*, Vol 11, Issue 10, 2018, 25-29.
81. Patton DE, Cadogan CA, Ryan C, Francis JJ, Gormley GJ, Passmore P, Kerse N, Hughes CM. Improving adherence to multiple medications in older people in primary care: Selecting intervention components to address patient-reported barriers and facilitators. *Health Expect.* 2018 Feb;21(1):138-148. doi: 10.1111/hex.12595. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28766816; PMCID: PMC5750691.
82. Andrade RJ, Robles M, Fernández-Castañer A, López-Ortega S, López-Vega MC, Lucena MI. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol.* 2007 Jan 21;13(3):329-40. doi: 10.3748/wjg.v13.i3.329. PMID: 17230599; PMCID: PMC4065885.
83. Lopes MVO, Silva VM. Métodos avançados de validação de diagnósticos de enfermagem. In: Programa de atualização em diagnósticos de enfermagem (PRONANDA-I). Ciclo 4. Volume 3. Porto Alegre: Artmed/Panamericana; 2016.
84. Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União [da] República Federativa do Brasil.* 2013 jun 13;150(112 Seção 1):59-62.
85. Ho TB, Le L, Thai DT, Taewijit S. Data-driven Approach to Detect and Predict Adverse Drug Reactions. *Curr Pharm Des.* 2016;22:3498-526
86. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharmaceutical Journal* (2014) 22, 83–94.
87. Viola E, Trifirò G, Ingrasciotta Y, Sottosanti L, Tari M, Giorgianni F, Moretti U, Leone R. Adverse drug reactions associated with off-label use of ketorolac, with particular focus on elderly patients. An analysis of the Italian pharmacovigilance database and a population based study. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Dec;15(sup2):61-67. doi: 10.1080/14740338.2016.1221401. PMID: 27875919.
88. Awad A, Hanna O. Potentially inappropriate medication use among geriatric patients in primary care setting: A cross-sectional study using the Beers, STOPP, FORTA and MAI

- criteria. PLoS One. 2019 Jun 13;14(6):e0218174. doi: 10.1371/journal.pone.0218174. PMID: 31194800; PMCID: PMC6563997.
89. Harrison SL, Kouladjian O'Donnell L, Milte R, Dyer SM, Gnanamanickam ES, Bradley C, Liu E, Hilmer SN, Crotty M. Costs of potentially inappropriate medication use in residential aged care facilities. *BMC Geriatr*. 2018 Jan 11;18(1):9. doi: 10.1186/s12877-018-0704-8. PMID: 29325531; PMCID: PMC5765623.
90. Lei X, Jiang H, Liu C, Ferrier A, Mugavin J. Self-Medication Practice and Associated Factors among Residents in Wuhan, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jan 4;15(1):68. doi: 10.3390/ijerph15010068. PMID: 29300318; PMCID: PMC5800167.
91. Crowe B, Chuang-Stein C, Lettis S, Brueckner A. Reporting Adverse Drug Reactions in Product Labels. *Ther Innov Regul Sci*. 2016 Jul;50(4):455-463. doi: 10.1177/2168479016628574. PMID: 30227021.
92. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Aug;70(8):989-95. doi: 10.1093/gerona/glv013. Epub 2015 Mar 1. PMID: 25733718; PMCID: PMC4573668.
93. Tenhunen ML, Smithers B, Tucker B. Identifying Medication-Related Adverse Drug Events in Nursing Facilities in East Texas. *Consult Pharm*. 2016;31(8):436-9. doi: 10.4140/TCP.n.2016.436. PMID: 27535078.
94. Sikdar KC, Dowden J, Alaghebandan R, MacDonald D, Peter P, Gadag V. Adverse drug reactions in elderly hospitalized patients: a 12-year population-based retrospective cohort study. *Ann Pharmacother*. 2012 Jul-Aug;46(7-8):960-71. doi: 10.1345/aph.1Q529. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22739715.
95. Andrade PHS, Lobo IMF, da Silva WB. Risk factors for adverse drug reactions in pediatric inpatients: A cohort study. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0182327. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182327>
96. Zhang S, Liang C, Li Z, Wang J. Safety and Diagnostic Image Quality of Ultravist® in an Unselected Sub-Set of Chinese Patients: Data Analyses from a Previous Post Marketing Surveillance. *Open J. Radiol*. 2017;07:63-74.
97. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LR. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf*. 2016 Sep;39(9):847-57. doi: 10.1007/s40264-016-0444-7. PMID: 27449638.

98. Manso MEG, Biffi ECA, Gerardi TJ. Prescrição inadequada de medicamentos a idosos portadores de doenças crônicas em um plano de saúde no município de São Paulo, Brasil. *Rev. bras. geriatr. gerontol.* [Internet]. 2015 Mar [cited 2021 Feb 10]; 18(1): 151-164. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-98232015000100151&lng=en. <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14056>.
99. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, Kähler KC, Loquai C, Reinmuth N, Steins M, Zimmer L, Sendl A, Gutzmer R. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev.* 2016 Apr;45:7-18. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.02.003. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26922661.
100. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, Schellongowski P. Intensive Care in Hematological and Oncological Patients (iCHOP) Collaborative Group. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care.* 2017 Apr 14;21(1):89. doi: 10.1186/s13054-017-1678-1. PMID: 28407743; PMCID: PMC5391608.
101. World Health Organization. Medication Safety in High-risk Situations. Geneva: WHO; 2019.
102. Aogi K, Takeuchi H, Saeki T, Aiba K, Tamura K, Iino K, Imamura CK, Okita K, Kagami Y, Tanaka R, Nakagawa K, Fujii H, Boku N, Wada M, Akechi T, Iihara H, Ohtani S, Okuyama A, Ozawa K, Kim YI, Sasaki H, Shima Y, Takeda M, Nagasaki E, Nishidate T, Higashi T, Hirata K. Optimizing antiemetic treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japan: Update summary of the 2015 Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for Antiemesis. *Int J Clin Oncol.* 2021 Jan;26(1):1-17. doi: 10.1007/s10147-020-01818-3. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33161452; PMCID: PMC7788035.
103. Athavale A, Athavale T, Roberts DM. Antiemetic drugs: what to prescribe and when. *Aust Prescr.* 2020 Apr;43(2):49-56. doi: 10.18773/austprescr.2020.011. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32346211; PMCID: PMC7186277.
104. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med.* 2016;16(5):481-5.
105. Gérard A, Romani S, Fresse A, Viard D, Parassol N, Granvullemin A, Chouchana L, Rocher F, Drici MD, French Network of Pharmacovigilance Centers. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance

- Centers. *Therapie*. 2020 Jul-Aug;75(4):371-379. doi: 10.1016/j.therap.2020.05.002. Epub 2020 May 7. PMID: 32418730; PMCID: PMC7204701.
106. Diez-Sampedro A, Gonzalez A, Delgado V, Flowers M, Maltseva T, Olenick M. COVID-19 and Advanced Practice Registered Nurses: Frontline Update. *J Nurse Pract*. 2020 Sep;16(8):551-555. doi: 10.1016/j.nurpra.2020.06.014. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32837398; PMCID: PMC7301091.

APÊNDICE A - Instrumento para coleta de dados da validação clínica

Parte 1. Características sociodemográficas e clínicas

Participante número: _____ **Grupo:** ()1.Caso ()2.Controle
Prontuário: _____ **Data de inclusão no estudo:**

Idade em anos: _____ **Data de nascimento:**

Sexo ()1.Masc ()2.Fem **Escolaridade em anos:**

Comorbidades:

- | | |
|--|--|
| () Infarto do miocárdio | () Insuficiência cardíaca congestiva |
| () Doença vascular periférica | () Doença cerebrovascular () Demência |
| () Doença pulmonar crônica | () Doença do tecido conjuntivo () Úlcera |
| () Doença crônica do fígado e cirrose | () Diabetes sem complicação () SIDA |
| () Hemiplegia ou paraplegia | () Doença renal moderada () Linfoma |
| () Diabetes com complicação | () Tumor () Leucemia |
| () Doença do fígado moderada ou grave | () Tumor maligno, metástase |

Doença em tratamento no protocolo:

Especialidade do estudo:

Fase do estudo: ()1.Fase I ()2.Fase II ()3.Fase III ()4.Fase IV

Tempo de participação no protocolo de pesquisa em dias:

Número de medicamentos em uso:

Classe dos medicamentos em uso no protocolo:

Via de administração do medicamento: ()1.Intravenosa ()2.Intramuscular
 ()3.Subcutâneo ()4.Oral ()5.Intranasal: ()6. Outra:

Reações adversas

Apresentou reação adversa? () 0.Não () 1.Sim

Se sim:

Especificar qual reação:

A reação ocorreu quanto tempo após a administração do medicamento?

Alguma medida foi necessária? () 0.Não () 1.Sim

Se sim, especifique qual:

Parte 2. Componentes do diagnóstico de enfermagem Risco de reações adversas a medicamentos

Fatores de risco:

- Consumo de álcool Tabagismo
 Troca recente de medicamento Obesidade
 Limitação para realizar atividades diárias Tratamento prolongado
 Hospitalização prolongada Interações medicamentosas
 Uso inapropriado do medicamento - interrupção, alteração da dose, uso off-label ou em circunstâncias contraindicadas

Populações em risco:

- Sexo feminino Mulheres na gravidez
 Residentes em área rural Baixo status socioeconômico
 Extremos de idade História de quedas
 Fatores genéticos História de reação adversa ou alergia
 Uso de múltiplos medicamentos Etnia e raça: afro-americana, caucasiana

Condições associadas:

- Vírus da imunodeficiência humana Síndrome da imunodeficiência adquirida
 Herpes Doença autoimune Diabetes
 Doença vascular periférica reumatológica Doença pulmonar Doença
 Neoplasia Dislipidemia Insuficiência renal
 Distúrbio do sistema nervoso Distúrbio sanguíneo Demência
 Doença hepática Depressão Doença cardíaca
 Múltiplas comorbidades Condição originada no período perinatal
 Asma Quimioterapia Uso de antipsicótico
 Uso de corticosteroide Uso de anticonvulsivante Uso de antibiótico
 Uso de analgésicos e opioide Uso de imunoglobulina Uso de antiemético
 Uso de antiulceroso Uso de solução oftálmica Uso de anestésico
 Uso de anticoagulante/antiagregante Uso de imunossupressor Uso de diurético
 Uso de medicamento para diabetes Uso de antimicótico Uso de leishmanicida
 Uso de anticolinérgico Uso de antiarrítmico
 Uso de betabloqueador Uso de terapia antirretroviral
 Uso de medicamentos para tuberculose
 Uso de anti-inflamatório não esteroide
 Medicamentos recentemente comercializados
 Uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina

ANEXO A - Carta de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

Carta de Aprovação

Projeto

2018/0231

Pesquisadores:

ENEIDA REJANE RABELO DA SILVA

VANESSA MONTEIRO MANTOVANI;

Número de Participantes: 0

Título: Desenvolvimento e validação de conteúdo e clínica do diagnóstico de enfermagem Risco de reação adversa a medicamentos

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).



Profª Patricia Ashton Prolla
Coordenadora GPPG/HCPA


ANEXO B - Termo de Compromisso para Utilização de Dados

Título do Projeto

Desenvolvimento e validação clínica do diagnóstico de enfermagem Risco de reação adversa a medicamentos	Cadastro no GPPG 2018-0231
---	---

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, 25 de outubro de 2017.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Eneida Rejane Rabelo Silva	
Vanessa Monteiro Mantovani	Vanessa M. Mantovani