

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
SERGIO AROUCA  
ENSP

***“Eventos adversos a medicamentos no ambiente hospitalar”***

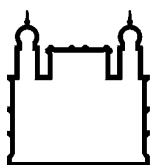
*por*

***Fabíola Giordani Cano***

*Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências  
na área de Saúde Pública.*

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Suely Rozenfeld

Rio de Janeiro, fevereiro de 2011.



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**



*Esta tese, intitulada*

***“Eventos adversos a medicamentos no ambiente hospitalar”***

*apresentada por*

***Fabiola Giordani Cano***

*foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:*

Prof. Dr. Mauricio Lima Barreto

Prof. Dr. Adriano Max Moreira Reis

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Claudia Maria de Rezende Travassos

Prof. Dr. Joaquim Gonçalves Valente

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Suely Rozenfeld – Orientadora

*Tese defendida e aprovada em 25 de fevereiro de 2011.*

Catálogo na fonte  
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica  
Biblioteca de Saúde Pública

C227 Cano, Fabíola Giordani  
Eventos adversos a medicamentos no ambiente hospitalar. /  
Fabíola Giordani Cano. – Rio de Janeiro, 2011.  
ix, 100 f. : il.

Orientador: Rozenfeld, Suely  
Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio  
Arouca, Rio de Janeiro, 2011

1. Monitoramento de Medicamentos. 2. Sistemas de Notificação  
de Reações Adversas a Medicamentos. 3. Preparações  
Farmacêuticas – efeitos adversos. 4. Hospitais. 5. Controle de  
Formulários e Registros. 6. Hospitalização. I. Título.

CDD - 22.ed. – 615.1

*Aos meus pais, Idevir e Elda, pelo incentivo precoce e  
contínuo à importância do estudo  
Ao meu marido pelo apoio, amor, carinho e estímulo  
constante*

## *Agradecimentos*

À minha orientadora, professora Suely Rozenfeld, primeiramente por ter aberto as portas para mim, me possibilitando viver em um mundo novo. Segundo pelos ensinamentos, muito além dos necessários para concluir uma tese, pela confiança, pela paciência, pelas oportunidades. E finalizando, sei que amizade não se agradece, mas não poderia deixar de registrar a satisfação em tê-la como amiga.

Aos Professores da Escola Nacional de Saúde Pública, em especial à Ana Glória Godoi Vasconcelos, à Cláudia Maria de Rezende Travassos, ao Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva, ao Evandro da Silva Freire Coutinho, ao Fernando Telles, ao Joaquim Gonçalves Valente, à Letícia de Oliveira Cardoso, à Mônica Martins, Takumi Iguchi pelo exemplo e pela importante contribuição ao meu aprendizado acadêmico.

Aos professores Cláudia Maria de Rezende Travassos, Gun Birgitta Bergsten Mendes e Walter Vieira Mendes Júnior pelas sugestões no Exame de Qualificação.

Aos profissionais do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, em especial à Sônia Chaves e à Sueli Oliveira.

Aos acadêmicos Caroline de Almeida, João Gabriel Nakka Strauch, Marlon Thiago Pereira e Michelen Critina Tonete pela colaboração na etapa de coleta de dados.

Aos profissionais Daniela Miyata de Oliveira, Elaine Cristina Oliveira dos Santos, Gelena Lucinéia Gomes da Silva Versa, Joelma Suto Terencio, Luciane de Fátima Caldeira, Luiz Carlos Gonçalves de Andrade pela colaboração nas etapas de adaptação do método e análise dos eventos.

Aos funcionários do hospital pesquisado, especialmente à Vilma Lucio Rosa (SAME).

Aos funcionários da ENSP, em especial ao Marcos e ao Mário.

Aos professores do Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas/Unioeste, pelo apoio recebido e pelo afastamento necessário à conclusão do doutorado. Em especial a professora e amiga Andreia Cristina Conegero Sanches.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro para a realização dessa tese.

Às amigas Luciane, Graziela, Daniela, Veridina, Patrícia e Suzane, pelo apoio e pela torcida sempre.

Às amigas Carla e Tatiana, que compartilharam comigo essa fase da minha vida e agora fazem parte da minha história.

Às amigas Lusiele, Glauciene, Elenice e Lucília, pessoas maravilhosas que conheci durante essa caminhada.

À Dona Ana, pela amizade e por ter me acolhido em sua casa durante o doutorado.

Ao Jorge Juarez por me proporcionar um dos primeiros contatos com a Saúde Pública.

À todos os amigos do colegiado de Farmácia pelo apoio, torcida e paciência.

Aos meus pais, Idevir e Elda, que sempre me apoiaram e fizera-me sentir segura.

Ao meu irmão Roger, parceiro de vida.

Ao Marcelo, meu companheiro dos dias de sol e dos dias de chuva, obrigada por seu incentivo e apoio, especialmente diante da minha ansiedade e por compreender a minha ausência.

A todos, meu muito obrigada!

## **Resumo**

**Introdução.** Os eventos adversos a medicamento (EAM) são danos provocados pelo uso de fármacos e ocorrem especialmente em pacientes hospitalizados, onde a terapia medicamentosa é prática frequente. **Objetivo.** Identificar e classificar os eventos adversos a medicamentos em um hospital de ensino e estimar as suas frequência e gravidade, para oferecer elementos aos gestores do sistema de saúde que permitam monitorá-los, diminuir a sua incidência e melhorar a qualidade da atenção ao paciente. **Método.** Para conhecer e sintetizar o conjunto de informações publicadas sobre EAM em hospitais foi feita uma revisão sistemática da literatura. A busca de artigos foi realizada no MEDLINE e identificou estudos publicados entre 2000 e 2009. Os critérios de inclusão foram estudos em população não selecionada por patologias ou medicamentos específicos e os EAM ocorridos durante a internação. Após, foi testada a abordagem proposta pelo *Institute for Healthcare Improvement (IHI,)* na qual os EAM são identificados com o auxílio de rastreadores. Os rastreadores testados foram aplicados em um hospital de ensino do Oeste do Paraná, com incorporação de estudantes de graduação de farmácia e de medicina, treinamento em campo, formulários e manuais padronizados. Para a aplicação da técnica foram selecionadas amostras aleatórias simples mensais de prontuários de pacientes com 15 anos ou mais de idade e com alta nos meses de janeiro a julho de 2008. Internações obstétricas foram excluídas. Os prontuários selecionados foram revistos, inicialmente, por acadêmicos dos cursos de farmácia e medicina para identificar os rastreadores. Os prontuários com rastreadores foram reavaliados por profissionais de saúde, sistematicamente, para avaliação da presença de EAM, sendo calculado o desempenho de cada um na captação de eventos, e estimada a incidência e descritas as características dos mesmos. **Resultados.** Os resultados foram organizados no formato de três artigos. A revisão sistemática da literatura selecionou 29 estudos nos quais a frequência de pacientes internados com EAM está entre 1,6% e 41,4% e as taxas entre 1,7 e 51,8 eventos/100 internações. Uma parte considerável desses eventos poderia ter sido evitada. No segundo artigo é apresentado o processo da aplicação dos rastreadores, e o seu desempenho em capturar EAM, em um hospital de ensino. Os rastreadores encontrados com mais frequência foram: “antiemético” (72,1/100 prontuários), “interrupção abrupta da medicação” (70,0/100 prontuários) e “sedação excessiva, sonolência, torpor, letargia, queda e hipotensão” (34,6/100 prontuários). Os mais eficientes na captura de EAM

(rendimento), isto é, aqueles que uma vez identificados sinalizaram possíveis eventos foram “antagonista de benzodiazepínico”, “antidiarréicos” e “*rash* cutâneo”. Os EAM mais encontrados foram relacionados aos rastreadores “interrupção abrupta da medicação” (8,3/100 prontuários), “antiemético” (4,6/100 prontuários) e “*rash* cutâneo” (2,1/100 prontuários). No terceiro artigo é apresentada a incidência dos EAM e sua caracterização. Nas 240 internações avaliadas, foram identificados 44 EAM (18.3 EAM/100 pacientes) em 35 (14,6%) pacientes. Os eventos identificados variaram de eventos de menor gravidade, tais como vômito, até eventos graves, como hipoglicemia prolongada. Verificou-se a associação positiva entre o uso de 10 medicamentos ou mais com a ocorrência de EAM (RP = 1,11; IC95%: 1,02-1,20) e com o tempo de internação entre 5 e 6 dias (RP = 1,21; IC95%: 1,03-1,22) e 11 dias ou mais (RP = 1,11; IC95%: 1,09-1,35). **Conclusão.** A técnica demonstrou-se aplicável no hospital estudado. A proporção de 14,6% de pacientes com EAM está dentro da faixa encontrada na literatura internacional e as informações geradas pela aplicação do método podem contribuir e direcionar estratégias de melhoria da qualidade no uso de fármacos no ambiente hospitalar.

**Palavras-chave:** Monitoramento de Medicamentos. Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos. Preparações Farmacêuticas, efeitos adversos. Hospitais. Controle de Formulários e Registros. Hospitalização



# SUMÁRIO

<b>CONTEÚDO</b>	<b>PG</b>
1. APRESENTAÇÃO	16
2. INTRODUÇÃO	17
73. ASPECTOS HISTÓRICOS	18
4. FARMACOVIGILÂNCIA NO MUNDO – INICIATIVAS DA OMS	20
5. FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL	22
6. FARMACOVIGILÂNCIA – OUTRAS ABORDAGENS	24
7. OBJETIVOS	26
7.1 Geral	26
7.2 Específicos	26
8. MÉTODOS	27
8.1 Definições	27
8.2 Primeira etapa – revisão da literatura	28
8.3 Segunda etapa – identificação de eventos adversos	31
Delineamento e local do estudo	31
Passos preliminares	32
População e amostragem do estudo	32
Constituição e treinamento da equipe	34
Ajuste dos rastreadores para a realidade local	35
Procedimentos para a extração de dados e avaliação do EAM	36
1ª Fase – identificação dos medicamentos e dos rastreadores	37

2ª Fase – identificação e avaliação preliminar dos EAMs	37
3ª Fase– reunião de consenso	38
4ª Fase – extração de dados complementares dos pacientes e da internação	39
Processamento e análise dos dados	39
8.4 Aspectos éticos	40
9. RESULTADOS	40
9.1 Artigo 1 – Eventos adversos a medicamentos em hospitais: uma revisão sistemática	41
9.2 Artigo 2- Adaptação e aplicação de rastreadores para identificar eventos adversos a medicamentos	55
9.3 Artigo 3- Eventos adversos a medicamentos identificados por rastreadores em um hospital de ensino brasileiro	79
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	100
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	102
ANEXOS	109
Anexo I – Formulário de coleta de dados – EAM em Hospital	110
Anexo II - Ficha de Coleta dos Medicamentos (FCM)	113
Anexo III - Roteiro de preenchimento da Ficha de Coleta dos Medicamentos (FCM)	114
Anexo IV - Ficha de coleta de dados EAM	115
Anexo V – Rastreadores	116
Anexo VI - Roteiro para extração dos rastreadores	117
Anexo VII - Formulário para extração de dados para cálculo do Índice de Co-morbidade de Charlson (ICC)	118
Anexo VIII - Roteiro para extração de dados para cálculo do Índice de	119

Co-morbidade de Charlson (ICC)	
Anexo IX - Ficha de Coleta de Dados EAM – informações complementares	122
APÊNDICE	123
Parecer 039/2009-CEP	124

## LISTA DE GRÁFICOS E FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma representativo do plano de amostragem	34
<b>Artigo 1</b>	
Figure 1 - Flowchart of systematic article search and selection on in-hospital adverse drug events.	44
<b>Artigo 2</b>	
Figura 1 – Esquema representativo da Ficha de Coleta de Medicamentos (FCM)	71
Figura 2 - Fluxograma modificado para estabelecimento do grau de dano do Evento Adverso a Medicamento (EAM).	72
<b>Artigo 3</b>	
Figura 1 – Figura representativa das estimativas dos EAMs identificados por rastreadores nos seis meses de estudo, hospital de ensino no oeste do Paraná, jan-jun 2008.	94

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Rastreadores adaptados ao Hospital de ensino	36
<b>Artigo 2</b>	
Quadro 1 – Rastreadores propostos pelo <i>Institute of Healthcare Improvement</i> (2004)	70
Quadro 2 – Perguntas usadas para determinação de causalidade dos EAM e escores de classificação, algoritmo de Naranjo (1981).	75

## LISTA DE TABELAS

### Artigo 1

- Table 1 - Characteristics of studies on adverse drug events (ADEs) among patients in general hospitals. 45
- Table 2 - Characteristics of studies that evaluated adverse drug events (ADEs) that occurred exclusively during stay in general hospitals. 50

### Artigo 2

- Tabela 1 – Distribuição dos rastreadores, segundo número de rastreadores encontrados, em hospital de ensino do oeste do Paraná, 2008. 73
- Tabela 2 – Frequência de rastreadores (R) e de eventos adversos a medicamentos (EAM) por 100 prontuários e rendimento de cada rastreador, em hospital de ensino do oeste do Paraná, 2008. 74

### Artigo 3

- Tabela 1 - Características dos pacientes internados, segundo ocorrência de eventos adversos a medicamentos identificados por rastreadores, hospital de ensino no oeste do Paraná, jan-jun 2008. 92
- Tabela 2 - Diagnósticos principais codificados pela Classificação Internacional de Doença 10<sup>a</sup> Edição (CID-10) na amostra estudada no hospital de ensino no oeste do Paraná, jan-jun 2008. 93
- Tabela 3 - Classe dos medicamentos relacionados a um EAM de acordo com o primeiro e o segundo níveis da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), hospital de ensino no oeste do Paraná, jan-jun 2008. 95
- Tabela 4 - Resultado da análise multivariada, razão de prevalência (RP) ajustada, intervalo de 95% de confiança (IC95%) e valor de p, segundo ocorrência de eventos adversos a medicamentos identificados por rastreadores, hospital de ensino no oeste do Paraná, jan-jun 2008. 96

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	Anatomical Therapeutical Chemical
CBA	Consórcio Brasileiro de Acreditação
CEATOX	Centro de Assistência em Toxicologia
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Internacional de Doença
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CNS	Conselho Nacional de Saúde
EAM	Evento adverso a medicamento
ESOP	Sociedade Européia de Farmacovigilância
FCM	Ficha de Coleta de Medicamentos
IDMS	Idealized Design of the Medication System
IHI	Institute for Healthcare Improvement
IOM	Institute of Medicine
ISoP	Sociedade Internacional de Farmacovigilância
ISPE	Sociedade Internacional de Farmacoepidemiologia
JCAHO	Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations
KPTT	Tempo de tromboplastina parcialmente ativada
ME	Ministério da Educação
MS	Ministério da Saúde
NCC MERP	The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
OMS	Organização Mundial da Saúde

ONA	Organização Nacional de Acreditação
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PRM	Problemas Relacionados com Medicamentos
RAM	Reação Adversa a Medicamento
RNI	Razão Normalizada Internacional
SAME	Serviço de Atendimento Médico e Estatístico
SIH-SUS	Sistema de Informação hospitalar do SUS
SUS	Sistema Único de Saúde
UMC	Uppsala Monitoring Centre
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
UTI	Unidade de Terapia Intensiva



## ***1. Apresentação***

A partir de meados do século XX, houve grande desenvolvimento da indústria farmacêutica, os medicamentos industrializados começaram a ser utilizados em larga escala e, concomitantemente, surgiu a necessidade de um acompanhamento pós-comercialização para garantir o uso seguro.

O emprego de produtos farmacêuticos é a estratégia mais empregada para o tratamento dos problemas de saúde. No ambiente hospitalar ele é mais evidente, pois dificilmente pacientes hospitalizados não recebem terapia com fármacos. Por isso, nele, o estudo dos eventos indesejáveis associados é tão importante.

Desde a década de 1960, muitos estudos têm buscado determinar a frequência de eventos adversos a medicamentos (EAMs) em distintos tipos de estabelecimentos de saúde, classificando-os e caracterizando os fatores a eles relacionados. Acredita-se que o desenvolvimento de novos estudos possa aprimorar as técnicas de identificação dos eventos; contribuir para o estabelecimento das bases epidemiológicas da área; e auxiliar na criação de estratégias para melhorar a qualidade de atenção ao paciente, em especial na questão da segurança.

Embora internacionalmente se possa observar a consolidação de inúmeros grupos e instituições cujo objeto de estudo são os EAMs em hospitais, entre nós, os grupos ainda são incipientes e a produção técnica e científica reduzida. E, apesar das ações da vigilância sanitária federal, que culminou com a criação, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 2001, do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, as iniciativas de monitoramento são escassas e pontuais. Mas, sabe-se hoje que, para garantir o uso seguro dos medicamentos, os estudos epidemiológicos e o monitoramento permanente são estratégias fundamentais. É esse o campo onde a presente tese se insere.

Ela se desenvolveu vinculada ao Diretório de Pesquisa do CNPq *Avaliação do Desempenho de Serviços e Sistemas de Saúde*, cujo objetivo é aprofundar os mecanismos de garantia da segurança do paciente, tanto por meio de estudos e pesquisas como pelo estímulo à implantação de mecanismos de monitoramento. Além disso, teve como base os resultados parciais de um estudo em hospital público federal do Município do Rio de Janeiro.

## 2. Introdução

A segurança é um assunto de importância crescente que está na agenda dos cuidados ao paciente. A publicação do livro *To Err Is Human: Building a Safer Health System* (Kohn, Corrigan e Donaldson, 1999), pelo *Institute of Medicine (IOM)*, em 1999, chamou a atenção para a necessidade de ações dirigidas para a melhoria da segurança do paciente.

No início, o foco era quase exclusivamente legal e financeiro, visando proteger as instituições, mas, com o tempo, foram incluídos aspectos clínicos, que possibilitaram a percepção da questão subjacente – o benefício do paciente (Miller, Britth e Valenti, 2006). Os programas de gerenciamento de risco, implantados na década de setenta com cunho principalmente defensivo, passaram a focar ações preventivas e pró-ativas.

Uma das iniciativas tomadas em 2003 foi o estabelecimento de metas para a segurança dos pacientes - incluindo as direcionadas aos medicamentos - a serem cumpridas pelos hospitais acreditados pela *The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO, 2007), agência Norte-Americana de acreditação de serviços e sistemas de saúde que possui como principais objetivos avaliar, monitorar e identificar elementos relacionados com a segurança do paciente para melhoria dessa.

Ainda nos EUA, o *Institute for Healthcare Improvement (IHI)* lançou, em 2004, a *The 100,000 Lives Campaign*, um esforço nacional para a redução de mortes evitáveis nos hospitais, para um período de 18 meses. A Campanha propunha intervenções em seis áreas de cuidado, entre elas a prevenção de eventos adversos a medicamentos (IHI, 2004).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) adotou a questão da Segurança do Paciente como tema de alta prioridade na discussão das políticas de saúde. Em 2004, criou a Aliança Mundial para Segurança do Paciente. Esta aliança tem também o objetivo de conscientizar e conquistar o compromisso político, lançando programas, gerando alertas sobre aspectos sistêmicos e técnicos e realizando campanhas internacionais que reúnem recomendações destinadas a garantir a segurança dos pacientes (WHO, 2010).

Em âmbito nacional, duas iniciativas não governamentais merecem referência. A criação, em 1998, do Consórcio Brasileiro de Acreditação (CBA), representante da *Joint Commission International* no Brasil, (CBA, 2008). E a criação, em 1999, da Organização Nacional de Acreditação (ONA), cujo objetivo é implantar um processo permanente de avaliação e de certificação da qualidade dos serviços de saúde (ONA, 2008).

Na esfera governamental, o Ministério da Saúde (MS) e o Ministério da Educação (ME) criaram o Programa de Reestruturação e Contratualização dos Hospitais de Ensino

(Portarias Interministeriais nº 1006/2004 e nº 1702/2004), tendo como objetivo a reorientação da política para os hospitais de referência do Sistema Único de Saúde (SUS). Entre os requisitos obrigatórios para obtenção do título de Hospital de Ensino está a necessidade de realizar atividades regulares de pesquisa, e desenvolver atividades de farmacovigilância. Todas essas ações visam contribuir com aspectos da segurança do paciente.

O conceito de evento adverso está diretamente relacionado com a segurança do paciente. Evento adverso é definido como uma lesão ou dano não intencional, causada pelo processo de cuidado a saúde, podendo levar a hospitalização, prolongamento da hospitalização, morbidade após a alta ou morte (Runciman *et al*, 2000). Recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) apresentou uma definição bem mais concisa, definindo evento adverso como um incidente que resulta em dano ao paciente (WHO, 2007).

Entre as causas que podem levar a um evento adverso está a medicação. Em revisão de Mendes e colaboradores (2005), os eventos adversos a medicamentos (EAM) estão entre as três explicações mais comuns dos eventos adversos.

Os pacientes hospitalizados são particularmente susceptíveis à ocorrência de EAMs, uma vez que o tratamento com fármacos está presente em praticamente todos os pacientes e, na maioria das vezes, há uso simultâneo de vários fármacos. Daí, a importância de estudá-los.

### ***3. Aspectos históricos***

O fato de o medicamento não ser isento de riscos é conhecido de longa data e diversos relatos históricos apresentam preocupação com seu uso.

Em 1785, William Withering descreveu os benefícios dos digitálicos no tratamento da insuficiência cardíaca, e suas adversidades: *Quando administrados em grande quantidade ou frequência causam náuseas, vômito, tonturas, visão confusa, manchas cintilantes, objetos com aparência amarelada ou verde, irregularidades da pulsação, com pulso lento, muitas vezes 35 por minuto, sudorese fria, convulsões, síncope e morte* (Lima, 2004).

Embora o conhecimento dos danos desencadeados com a utilização de medicamentos chamasse a atenção há muito tempo, ações para garantir o seu uso seguro

não ocorreram de forma concomitante com tal conhecimento. As ações regulatórias foram desencadeadas tardiamente e por problemas de grande magnitude.

A morte de uma menina de 15 anos, em 1848, durante a anestesia por clorofórmio, tornou-se um marco para as ações de regulação. Nessa época, a revista *The Lancet*, do Reino Unido, criou uma comissão que solicitou aos médicos a notificação das mortes associadas com anestesia (Routledge, 1998).

Em 1906, nos EUA, aprovou-se uma lei (*Food and Drugs Act*) que requeria que os medicamentos fossem puros e livres de contaminação, embora não houvesse qualquer exigência referente à eficácia (Routhedge, 1998).

Em 1937, o uso de uma forma líquida de sulfanilamida, que continha dietilenoglicol como excipiente, levou à morte 105 pessoas nos EUA, sendo 34 crianças. Até essa data, testes de toxicidade pré-comercialização não eram solicitados. Como reação a essa catástrofe, um ano depois, o Congresso Americano aprovou uma lei federal (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*) que exigia testes de segurança antes do lançamento de um novo fármaco. A lei alterou as competências da agência norte-americana (*Food and Drug Administration-FDA*), que passou a responsabilizar-se pela avaliação da segurança de novos medicamentos e produtos sanitários antes de eles serem introduzidos no mercado (Wax, 1995).

Um fato histórico importante, que contribuiu para aumentar a segurança no uso de fármacos, foi a regulamentação da experimentação com seres humanos. As atrocidades ocorridas durante a Segunda Grande Guerra, na Alemanha, estimularam o surgimento do *Código de Nuremberg* (1947), que regulamentava a experimentação em seres humanos. Posteriormente, em 1964, foi aprovada pela Associação Médica Mundial a *Declaração de Helsinque*, reconhecida, na atualidade, como código de conduta para toda a investigação médica, com influência na prática médica e científica em todo o mundo (Lima, 2005). Surge assim a bioética, conhecimento sobre as questões morais que envolvem a prática médica e a utilização das inovações tecnológicas produzidas e comercializadas pelo complexo médico-industrial, pela indústria de equipamentos médicos e pelos medicamentos (Sevalho, 2001).

Ainda no início da década de 1960, a tragédia da talidomida revelou que os medicamentos poderiam causar danos ao embrião, até então considerado protegido pela barreira placentária (Dally, 1997). O episódio marcou, tragicamente, o início de uma nova era no controle das reações adversas aos fármacos, caracterizada pelo lançamento de estratégias mais inteligentes e menos policiais, e pela diversificação e expansão dos

mecanismos de regulamentação e monitoramento (Rozenfeld, 1998). Levou os EUA a aprovar, em 1962, a emenda *Kefauver-Harris*, que requeria estudos de eficácia, além dos dados da segurança pré-comercialização (Routledge, 1998).

Essa catástrofe também estimulou o desenvolvimento da notificação espontânea de reações adversas, do sistema de farmacovigilância e de nova legislação na Europa e nos EUA (Routledge, 1998).

Paralelamente, começaram a ser desenvolvidos estudos *ad hoc* sobre incidência de reações adversas em hospitais, particularmente, nos EUA (Borda, Slone e Jick, 1968; Hurwitz, 1969; Koch-Weser *et al*, 1969).

Como se pode perceber, o desenvolvimento de ações regulatórias referentes ao uso de medicamentos e o desenvolvimento de estudos e pesquisas têm sido impulsionados e marcados pela ocorrência de catástrofes, que levaram à comoção e à mobilização da população mundial.

#### ***4. Farmacovigilância no mundo – iniciativas da OMS***

O panorama descrito acima incentivou o desenvolvimento de programas de obtenção de dados pós-comercialização, e impulsionou governos e autoridades reguladoras a organizar serviços de coleta permanente de informações sobre eventos adversos objetivando a segurança do paciente.

Assim, a décima sexta Assembleia Mundial da Saúde (1963) adotou uma resolução (WHA 16.36) onde afirmava a necessidade de ações imediatas em relação à disseminação rápida de informações, o que levou, em 1968, à criação do Projeto de Pesquisa Piloto para o Monitoramento Internacional de Medicamentos da OMS. Seu propósito era desenvolver um sistema aplicável em âmbito internacional, para identificar precocemente os efeitos adversos desconhecidos, ou pouco estudados. Daí, emergiram a prática e a ciência da farmacovigilância (WHO, 2002).

O Projeto Piloto originou o Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS, coordenado pelo *Uppsala Monitoring Centre (UMC)*, sediado na Suécia, com supervisão de um conselho internacional (WHO, 2002). O *UMC* é responsável pela sistematização dos dados em todo o mundo, especialmente nos países membros. Os relatórios individuais são armazenados em uma base de dados comum, que contém 5,5 milhões de registros (WHO-UMC, 2010).

Até fevereiro de 2011, 104 países haviam aderido ao Programa, sendo outros 30 considerados membros associados, enquanto buscam compatibilizar os formatos dos relatos nacionais com os internacionais. Em cada um dos países participantes, o Governo designa um Centro Nacional de Farmacovigilância (WHO-UMC, 2010) que, em conjunto com a OMS e o UMC, compõem uma rede de monitoramento e de gerenciamento das notificações.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2002), farmacovigilância consiste na ciência e nas atividades de detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado ao medicamento.

Pode-se dizer que os objetivos específicos da farmacovigilância são: melhorar o cuidado e a segurança do paciente em relação ao uso de medicamentos; melhorar a saúde pública e a segurança em relação ao uso de medicamentos; contribuir para a avaliação do benefício, do dano, da efetividade e do risco associado aos mesmos; promover a compreensão, a educação e o treinamento clínico em farmacovigilância e sua efetiva comunicação com o público (Dias, 2008).

O principal método para obtenção de informações de eventos adversos a medicamentos é a notificação voluntária de casos.

A notificação de um caso pode ser definida como o registro de informações relativas a um paciente com evento adverso (ou anormalidade em teste laboratorial), que se suspeita ter sido induzido por um medicamento. Identificam-se o paciente, o evento adverso, o medicamento suspeito e os demais medicamentos usados, os fatores de risco e o notificador (WHO, 2000).

Em termos de causa-efeito, é difícil correlacionar o evento adverso a um medicamento, principalmente quando o medicamento é pouco conhecido ou o evento resultado de idiosincrasia. A necessidade de formular estratégias que auxiliassem o estabelecimento da relação de causalidade, e ao mesmo tempo unificassem os critérios de diagnóstico de EAM, levou ao desenvolvimento de algoritmos e tabelas de decisão.

Segundo Magalhães e Carvalho (2001), entre os algoritmos mais difundidos encontra-se o de Karch e Lasagna (1977), que consiste de questões fechadas com respostas dicotômicas. A combinação dos resultados leva ao estabelecimento da força da relação causal. Deve-se considerar como limitação deste método, o fato de um evento ser julgado como definido apenas se houver re-exposição ao medicamento, com repetição do mesmo. Naranjo e colaboradores (1981), utilizando critérios semelhantes, porém mais detalhados,

atribuíram valores numéricos às respostas, cujo somatório indicaria a força da causalidade. O Programa Internacional de Monitoramento preconiza classificar os eventos como sugerido pela OMS (2000), como definido, provável, possível, improvável, condicional/não classificado, inacessível/não classificado.

O sucesso ou o fracasso de qualquer sistema de notificação espontânea depende da participação ativa dos notificadores. Os profissionais da saúde são os principais fornecedores de casos de suspeita de eventos adversos em toda a história da farmacovigilância (WHO, 2000).

Uma das principais limitações da notificação espontânea é a subnotificação. De acordo com a *The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO), este método detecta apenas um em cada vinte eventos ocorridos (Romero e Malone, 2005).

Assim, até a década de 1990, parte importante dos esforços internacionais incidiram sobre a notificação voluntária. Para superar as limitações do método, outras abordagens surgiram visando conferir maior eficiência na identificação dos EAMs e aumento da segurança do paciente.

## ***5. Farmacovigilância no Brasil***

No Brasil, a preocupação legal com a segurança em relação aos medicamentos pode ser percebida em alguns aspectos da legislação. O artigo 79, da Lei 6.360/1976, estabeleceu a obrigatoriedade de notificação dos eventos nocivos causados por medicamentos à autoridade sanitária competente. A Lei Orgânica da Saúde, de 1990, criou comissões subordinadas ao Conselho Nacional de Saúde, como a de vigilância sanitária e a de farmacoepidemiologia (Lei 8.080). Em 1999 (Lei 9.782), foi definido o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Na década de 1990, ocorreram iniciativas pioneiras em alguns estados, destacando-se Ceará, São Paulo e Paraná (Mendes *et al*, 2008).

Contribuiu com o desenvolvimento da Farmacovigilância a aprovação da Política Nacional de Medicamentos, em 1998 (Portaria n.º 3.916), que definiu a garantia da segurança, eficácia, e qualidade dos medicamentos como um dos critérios fundamentais para a sua utilização.

A criação do Sistema de Farmacovigilância no Brasil ganhou impulso após a *I Reunião para Elaboração de Estratégias para Implementação de Sistemas de Farmacovigilância na América Latina*, ocorrida em Buenos Aires, Argentina, em 1995, com o apoio da OPAS/OMS. Após o evento foi nomeada, pela Secretaria de Vigilância em Saúde/MS, uma comissão que elaborou a proposta inicial para a implantação de um plano piloto de farmacovigilância no país (Castro, 1999).

Entretanto, a farmacovigilância foi institucionalizada apenas em 2001, com a criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) - Portaria nº 696/2001 do Ministério da Saúde - sediado e gerenciado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA/Ufarm, cuja missão seria estruturar e gerenciar o fluxo nacional de notificações.

Em 2001, o Brasil foi admitido pela Organização Mundial da Saúde como um dos países do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos, coordenado pelo UMC (WHO-UMC, 2010).

Um dos primeiros passos para efetivar o sistema foi a criação, pela ANVISA, do Projeto Hospitais Sentinela, formado por 100 unidades hospitalares de ensino e/ou de alta complexidade, que passou a operar em junho de 2002. Os hospitais acompanham a eficácia e a segurança no uso de medicamentos; equipamentos de diagnóstico, terapia e apoio médico-hospitalar; materiais e artigos descartáveis; equipamentos, materiais e artigos de educação física, embelezamento e correção estética; materiais e produtos de diagnóstico *in vitro*; sangue e seus componentes e saneantes de uso hospitalar (ANVISA, 2004).

As equipes dos Hospitais Sentinela são formadas por médicos, enfermeiros, farmacêuticos, engenheiros, administradores e profissionais das áreas de saúde. A coordenação da equipe cabe ao chamado Gerente de Risco, o qual emite as notificações por meio do Sistema de Informação para Notificação de Eventos Adversos e Queixas Técnicas relacionadas a Produtos de Saúde (ANVISA, 2004).

Em 2005, a ANVISA lançou o Programa Farmácias Notificadoras. A proposta é que a farmácia, pública ou particular, deixe de ser estabelecimento meramente comercial e agregue o valor de utilidade pública. Segundo o Programa, o farmacêutico deve notificar ao receber as queixas dos consumidores sobre problemas relacionados a medicamentos (ANVISA, 2010).

A indústria farmacêutica também compõe a rede de notificadores para a ANVISA. A RDC nº 87, de 18 de dezembro de 2007 dispõe sobre as normas da farmacovigilância



para os detentores de registro de medicamentos e representantes legais de empresas farmacêuticas.

Outra estratégia da ANVISA é o desenvolvimento da farmacovigilância por meio de órgãos estaduais e com os Centros Estaduais (Dias, 2005).

## **6. Farmacovigilância – outras abordagens**

Uma possível explicação para os baixos índices de notificação de eventos está relacionada à necessidade de tempo adicional para notificar. Outra explicação é a crença implícita que elas estão associadas a repercussões punitivas. Inquéritos mostram que enfermeiras e funcionários do hospital alegam que os relatos de incidentes podem impactar negativamente suas carreiras ou as de seus colegas (Resar, Rozich e Classen, 2003).

Estimular as notificações ou desenvolver estratégias de conscientização de médicos, enfermeiros e farmacêuticos sobre eventos adversos, pode produzir aumento das notificações, mas ainda são insuficientes para o cálculo de estimativas válidas (Thürmann, 2001). Isso torna a informação obtida limitada e, provavelmente, insuficiente para as decisões de regulação e as clínicas (WHO, 2002). Para superar as limitações, tornou-se necessário buscar outras fontes de informação e empregar métodos que envolvessem técnicas de identificação de eventos mais sistemáticas e consistentes, e que permitissem uma abordagem epidemiológica do problema.

Entre eles, destaca-se o uso de bancos de dados administrativos, que contém volume considerável de dados coletados e mantidos continuamente, cobrem grandes populações e são de fácil acesso e baixo custo (Zhan e Miller, 2003). No Brasil, conforme ressaltam Bittencourt e colaboradores (2006), a descentralização das ações de saúde e a democratização do uso da informática, facilitaram o acesso aos bancos de dados nacionais, entre eles o do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS). A identificação de EAM por meio desses bancos utiliza a lista de códigos da Classificação Internacional de doença (CID), a CID-9 (Hougland *et al*, 2006) ou a CID-10 (Rozenfeld, 2007). Entre as limitações dessa fonte de dados está a baixa confiabilidade, já que visam primariamente ações administrativas. No caso do SIH-SUS, há estudos demonstrando a necessidade de aprimorar a qualidade dos diagnósticos codificados (Veras e Martins, 1994; Mathias e Soboll, 1998; Escosteguy *et al*, 2002), entre outras maneiras,

umentando o número de campos para registro de diagnósticos (Martins, Travassos e Noronha, 2001).

Outra importante forma de obtenção de dados sobre EAM é a busca direta nos prontuários dos pacientes internados e a revisão, retrospectiva ou prospectiva, da história clínica, podendo essa última modalidade ser acompanhada de registros coletados diretamente junto ao paciente. Entre os inconvenientes dessa abordagem destaca-se o tempo dispendido em recursos humanos, para treinamento e aplicação de técnicas apropriadas, o que elevaria os custos (Otero e Dominguez-Giol, 2000). Além disso, os incidentes podem não ser registrados em prontuário, particularmente se os pacientes são ambulatoriais (Morimoto, 2004), ou a documentação dos EAMs na história clínica pode ser incompleta, o que dificulta sua caracterização (Otero e Dominguez-Giol, 2000).

Outra alternativa para tornar a revisão de prontuários mais factível é a varredura prévia da história clínica, com seleção daqueles com sinais suspeitos de ocorrência de EAM. O *Institute for Healthcare Improvement (IHI)* desenvolveu técnica desse tipo, em maio de 2000, quando constituiu o *Idealized Design of the Medication System (IDMS)*, grupo que contava com 30 médicos, farmacêuticos, enfermeiros e estatísticos, para criar um sistema de medicação mais seguro e custo-efetivo. O grupo desenvolveu o *Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events* e forneceu a base para desenvolvimento posterior de outras ferramentas que utilizam rastreadores (IHI, 2008).

Tem-se por base a hipótese que o emprego de rastreadores estreitamente ligados aos eventos adversos permite identificá-los, examinar o tipo e a frequência dos mesmos, e reduzi-los, garantindo melhor qualidade da assistência ao paciente. A técnica tem sido utilizada também para acompanhar longitudinalmente a carga de danos produzida por uma unidade de atenção (Rozich, Haraden e Resar, 2003).

Finalmente, para coroar os esforços descritos, surgem as organizações de especialistas. A criação da Sociedade Internacional de Farmacoepidemiologia (ISPE), em 1984, e da Sociedade Européia de Farmacovigilância (ESOP), mais tarde *ISoP* (Sociedade Internacional de Farmacovigilância), em 1992, formalizaram a introdução da farmacovigilância, com seus múltiplos métodos e técnicas, na pesquisa e no mundo acadêmico, bem como a sua crescente integração na prática clínica (WHO, 2002).

## ***7. Objetivos***

### ***7.1 Objetivos Gerais***

Identificar e classificar os eventos adversos a medicamentos em um hospital universitário e estimar as suas frequência e gravidade, para oferecer elementos aos gestores do sistema de saúde que permitam monitorá-los, diminuir a sua incidência e melhorar a qualidade da atenção ao paciente.

### ***7.2 Objetivos específicos***

- Conhecer os métodos e as técnicas de identificação de EAM empregados em estudos epidemiológicos, assim como as frequências neles estimada, avaliando criticamente a literatura científica.
- Avaliar a viabilidade da adaptação e da implantação de abordagem empregada em outros países para o monitoramento de eventos adversos.
- Aplicar técnica baseada em revisão retrospectiva de prontuários para busca de rastreadores, visando identificar eventos adversos ocorridos durante internação hospitalar de casos agudos
- Identificar as características e estimar a frequência de eventos adversos a medicamentos ocorridos durante a hospitalização, com ênfase, na gravidade e no impacto dos mesmos na evolução dos pacientes.
- Efetuar a análise dos fatores associados à ocorrência de eventos adversos a medicamentos, para identificar sub-grupos de pacientes mais vulneráveis e para subsidiar estratégias de prevenção.

## **8. Métodos**

A seguir, são apresentadas as definições adotadas, assim como as duas etapas de desenvolvimento dos métodos e das técnicas empregadas no projeto, cujo resultado são os artigos que compõem a tese.

### **8.1 Definições**

Um evento adverso a medicamento foi definido aqui como qualquer dano, grave ou leve, causado pelo uso de medicamento com finalidade terapêutica.

Um dano é um prejuízo da estrutura ou função do corpo e/ou qualquer efeito deletério dele oriundo. Inclui doenças, injúria ou lesão, sofrimento, incapacidade ou disfunção e morte, e pode, assim, ser físico, social ou psicológico (WHO, 2007).

A expressão EAM inclui os erros de medicação, e é mais ampla do que reação adversa a medicamento (RAM), definida pela Organização Mundial da Saúde como evento nocivo e não intencional que ocorre nas doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas (WHO, 1972). A definição de RAM inclui apenas os problemas relacionados com o uso apropriado dos medicamentos.

O erro de medicação é definido como qualquer evento evitável que pode causar dano ao paciente ou levar ao uso inadequado do medicamento, enquanto a medicação está no controle dos profissionais de saúde, dos pacientes, ou do consumidor (NCCMERP, 2008). A grande maioria dos erros de medicação não leva a danos ao paciente, mas a sua ocorrência pode representar uma fragilidade no processo de medicação. Apesar do termo aqui adotado incluir os erros de medicação, esses não representam o foco do estudo, que é o dano que o medicamento possa ter causado ao paciente.

Uma interação medicamentosa foi definida como fenômeno que ocorre quando os efeitos ou farmacocinética de um fármaco são alterados pela administração prévia ou co-administração de um segundo fármaco (Tatro, 2009). As associações medicamentosas podem ser benéficas quando proporcionam um melhor efeito terapêutico ou uma redução da toxicidade, entretanto podem ser prejudiciais quando favorecem o aparecimento de reações adversas ou diminuição do efeito de uma ou ambos os fármacos (Fleite *et al*, 2000). Segundo a OMS, quando possuem potencial para desencadear um dano ao paciente,

são consideradas erros de medicação (WHO, 2005) e podem ser evitáveis (Juurlink *et al*, 2003).

## **8.2 Primeira Etapa – Revisão da literatura**

A revisão sistemática da literatura teve como objeto os estudos focados em eventos adversos a medicamentos, ocorridos em pacientes internados em hospitais gerais. A estratégia de busca eletrônica incluiu pesquisa na base MEDLINE, através da interface do PubMed.

A equação de busca foi composta pelos *MeSH terms adverse drug reaction reporting systems, drug therapy/adverse effects e pharmaceutical preparations/adverse effects* para recuperar estudos sobre eventos adversos. A esses foram agregados os *MeSH terms hospitals; hospitals, veterans; hospitalization; inpatients; pharmacy service, hospital; hospital units e medication systems, hospital;* ou os termos *hospital\* e inpatient\** no título ou no resumo do artigo, para recuperar artigos que possuísem pacientes hospitalizados como população do estudo.

Os limites da estratégia de busca foram período de publicação (01/01/2000 a 31/12/2007), tipo de população (humanos) e tipo de estudo (excluídos: editoriais, cartas, revisões e relatos de casos). Além disso, foram excluídos artigos que apresentassem no título os termos *child; children; pediatric e emergency*. A atualização da busca foi efetuada em 24 de agosto de 2009.

Os títulos e os resumos dos artigos selecionados foram avaliados de forma independente por duas revisoras, aplicando critérios de exclusão e inclusão, sendo as divergências resolvidas por consenso. Os textos completos dos artigos restantes, e dos que não possuíam resumo, foram lidos na íntegra pela autora da tese. O processo de seleção seguiu as etapas abaixo.

Inicialmente, os títulos dos artigos foram avaliados pelas autoras de forma independente, considerando como critérios de exclusão estudos sobre: eventos associados a fármacos, ou órgãos e sistemas específicos; e eventos ocorridos em hospitais ou clínicas de especialidades, ambulatorios, unidades de terapia intensiva, emergências, na comunidade, e em instituições de longa permanência. Foram excluídos também estudos que avaliaram apenas os EAM que levaram à admissão hospitalar ou os que ocorreram após a alta; e ainda aqueles abordando apenas a população idosa.

Na etapa subsequente, aos resumos foram aplicados os critérios de exclusão descritos acima, e, ademais, excluídos os que abordavam apenas eventos graves, com sequelas ou fatais, ou erros de medicação. Não foram incluídos, por não apresentarem dados de interesse, estudos de utilização de medicamentos e de atenção farmacêutica; sobre opinião de profissionais ou de pacientes e apresentação de programas para aprimoramento de sistemas de detecção de EAM. Foram incluídos apenas textos completos disponíveis em língua inglesa, portuguesa, espanhola ou francesa. As divergências entre as revisoras foram resolvidas em discussão até chegar ao consenso.

Os textos completos dos artigos restantes, e dos que não possuíam resumo, foram lidos na íntegra. Nessa etapa, as exclusões foram efetuadas pelos critérios já mencionados ou por apresentar dados de prevalência de sub-amostras de estudos já incluídos na revisão.

Os estudos que identificavam problemas relacionados com medicamentos (PRM), utilizando técnicas de atenção farmacêutica, e os estudos que abordavam apenas os erros de medicação foram excluídos. Segundo o Consenso de Granada, PRM é um problema de saúde vinculado com a farmacoterapia e que interfere, ou pode interferir, com os resultados de saúde esperados no doente (Santos *et al*, 2004). Essa definição é mais ampla do que a utilizada para EAM, pois considera também potenciais problemas, os quais não necessariamente levam a danos ao paciente, daí a exclusão.

Os estudos que tratam exclusivamente de erros de medicação resultando em dano ao paciente foram excluídos porque constituem apenas parcela do universo a ser estudado, os EAMs evitáveis (Bates *et al*, 1995).

Os artigos que identificaram os eventos unicamente por notificação voluntária foram excluídos porque o método subnotifica os registros e, portanto, compromete a comparação com outros estudos.

Para a seleção dos estudos capturados pela busca manual nas referências bibliográficas dos artigos selecionados aplicaram-se os mesmos critérios de inclusão e exclusão. A busca de estudos também foi realizada na base de dados LILACS, entretanto nenhum artigo adicional foi incluído.

Para a extração das informações dos estudos selecionados foi utilizado formulário padronizado pré-testado com três artigos, composto por cinco itens: identificação do estudo, características da população estudada, identificação e classificação dos EAM, resultados e observações pertinentes (Anexo I). A extração de dados foi realizada pela autora da tese e revisada por uma epidemiologista.

Os dados foram analisados e apresentados em relação às características das populações estudadas, ao país de realização do estudo, às definições usadas para caracterizar um EAM, às técnicas da sua identificação, à classificação e caracterização dos eventos e aos indicadores de ocorrência dos EAMs.

O *software* EndNote serviu para organizar as referências bibliográficas.

### ***8.3 Segunda Etapa– Identificação de EAM***

#### **Delineamento e local do estudo**

Trata-se de estudo de delineamento seccional, onde prontuários de pacientes selecionados com alta/óbito em períodos pré-determinados foram retrospectivamente avaliados.

O estudo foi desenvolvido em um hospital terciário de médio porte, com 173 leitos, atendendo a uma população de aproximadamente dois milhões de habitantes, localizado no Oeste do Estado do Paraná. Conta com um corpo clínico formado por 130 médicos assistentes, 16 médicos residentes de medicina, quatro residentes de farmácia, um quadro de 621 funcionários e 101 estagiários.

Por meio de portaria interministerial, conquistou a condição de Hospital de Ensino, reforçando sua importância regional para as áreas de assistência à saúde, de ensino e de pesquisa. Outro título importante recebido foi o de Hospital Amigo da Criança, conferido pelo Ministério da Saúde e pela UNESCO.

Em 2004, criou-se no Hospital a Comissão de Farmacovigilância, vinculada ao Grupo Gerencial de Risco, e composta por uma equipe multidisciplinar que implantou um protocolo para notificação espontânea e investigação de suspeita de EAMs. O número de notificações ainda é pequeno, sugerindo subnotificação. Na tentativa de superar esse problema, em 2006, paralelamente à notificação espontânea, foi instituído um programa de busca ativa de EAMs. Esse trabalho é realizado por acadêmicos do curso de farmácia em atividades curriculares e extracurriculares, onde os pacientes são visitados diariamente e os prontuários revisados.

O Hospital conta ainda com uma Comissão de Padronização de Medicamentos. No entanto, neste hospital não existe Centro de Informações sobre Medicamentos, e o único sistema que esclarece dúvidas aos médicos, e às equipes de enfermagem e de farmácia, é o Centro de Assistência em Toxicologia (CEATOX), que funciona 24 horas, e subsidia o atendimento dos casos de intoxicação por medicamentos.

A farmácia conta com quatro farmacêuticas (sendo duas vinculadas ao serviço pelo plantão docente), seis auxiliares administrativos e 26 atendentes de farmácia, sendo 11 estagiários, dos quais três são acadêmicos do curso de farmácia. O serviço possui atendimento 24 horas por dia.



As prescrições são realizadas de forma manual, em duas vias, diariamente, com validade para 24 horas, e podem sofrer modificações. O sistema de distribuição é coletivo para os líquidos orais, soluções e pomadas, e individualizado para sólidos orais e injetáveis.

Em relação às conferências e revisões das prescrições durante a dispensação, as farmacêuticas realizam revisão das prescrições e as dúvidas são esclarecidas antes da dispensa do medicamento para o paciente. Entretanto, não há dupla conferência na dispensação dos medicamentos.

### **Passos preliminares**

A qualidade do registro nos prontuários costuma ser precária. Em função disso, antes de iniciar o estudo procurou-se avaliar a compatibilidade do método com os registros hospitalares. Para isso, solicitou-se o banco com as altas do mês de outubro de 2007. As internações de interesse foram destacadas manualmente e, delas, extraída amostra aleatória simples constituída de 80 internações. Os prontuários foram solicitados ao Serviço de Atendimento Médico e Estatístico (SAME), e o nome e sexo do paciente foram conferidos com os registrados no banco de dados fornecidos pelo Hospital. Apenas dois prontuários apresentaram discordância com os dados do banco quanto ao sexo; um prontuário não foi localizado; e um não possuía parte da história clínica da internação selecionada. Apesar dos problemas apresentados, considerou-se que os registros hospitalares eram compatíveis com o método de monitoramento proposto.

### **População e amostragem do estudo**

O tamanho da amostra foi obtido utilizando a fórmula:

$$n \geq \frac{N z_{\alpha}^2 P Q}{N d^2 + z_{\alpha}^2 P Q}$$

Onde, N é o tamanho da população, isto é, o número de altas em cada um dos meses selecionados;  $z_{\alpha}$  é 1,96, para o nível de confiança de 95%. PQ é a variância da proporção de eventos na população, sendo P a proporção da população com EAM, e Q sendo 1 – P; d é a precisão absoluta desejada (Lozana e Iguchi, 1997). A estimativa da

proporção de pacientes com possíveis EAMs foi de 15% e a precisão fixada em 10%. O tamanho da amostra, somando-se os seis meses, foi de 242 pacientes.

A população do estudo foi composta pelos prontuários de pacientes com 15 anos ou mais de idade. Excluíram-se as internações obstétricas, as com duração de até 48 horas, e aquelas nas quais os pacientes permaneceram durante todo o período na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Os períodos de internação em UTI também não foram avaliados.

A população foi selecionada a partir dos bancos de dados que alimentam o SIH-SUS com os registros das internações. Os bancos continham as informações de número do prontuário, sexo, data de nascimento, data da internação, data da alta e clínica. A idade dos pacientes no dia da alta foi calculada, assim como o tempo de permanência de cada um deles.

A partir dos registros do Hospital, foram aplicados os critérios de inclusão, resultando 1302 internações elegíveis, e extraídas amostras aleatórias simples, de cada mês, dos prontuários dos pacientes com alta de janeiro a junho de 2008 (Figura 1).

Os prontuários foram selecionados aleatoriamente e solicitados ao SAME para confirmação, ou não, da presença dos critérios de inclusão. As internações que não atendiam aos critérios de inclusão foram consideradas perdas a serem substituídas, e novas internações foram selecionadas. Sete internações selecionadas não faziam parte da população do estudo, sendo três internações para as quais não foi gerada Autorização de Internação Hospitalar (AIH), duas internações onde o paciente permaneceu todo o período na unidade de terapia intensiva (UTI), uma internação obstétrica e uma onde o paciente permaneceu por um período inferior a 48 horas no hospital.

Os prontuários não localizados no SAME foram considerados perdas insubstituíveis, o que totalizou duas internações.

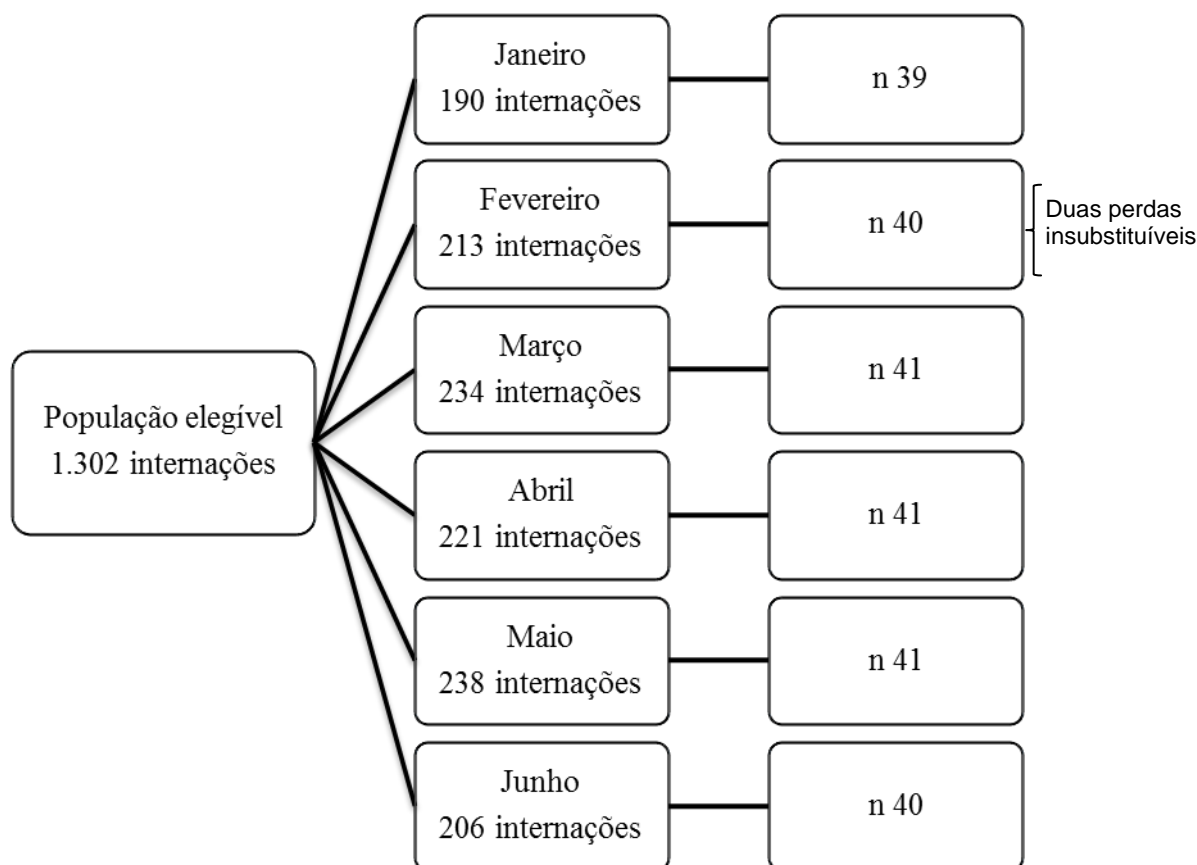


Figura 1 – Fluxograma representativo do plano de amostragem

Um total de 240 prontuários de internações entre janeiro e junho de 2008, foi avaliado. Essas internações incluíram 238 pacientes. As re-internações foram consideradas como eventos independentes.

### **Constituição e treinamento da equipe**

A equipe para a extração dos dados foi constituída por quatro acadêmicos (dois do curso de farmácia e dois do curso de medicina), duas enfermeiras, três farmacêuticas e um médico. A constituição da equipe com o caráter multiprofissional foi considerada fundamental, dada a complexidade da análise de eventos adversos a medicamentos, bem como a dificuldade em diferenciar os eventos do curso natural da doença, ou das comorbidades apresentadas pelo paciente.

Uma vez definida a equipe, foi iniciado o treinamento. Numa primeira reunião, o método foi apresentado, e cada participante recebeu uma apostila com aspectos teóricos relacionados ao método e os instrutivos para sua aplicação.

A seguir, foram realizados treinamentos para os acadêmicos e para os profissionais, separadamente.

O treinamento dos acadêmicos consistiu na análise dos prontuários de dez internações. Cada um deles extraiu os dados de medicamentos e dos rastreadores de forma independente, e os resultados foram confrontados e discutidos para padronizar e uniformizar a coleta.

Os prontuários com presença de rastreadores identificados na etapa de treinamento dos acadêmicos foram usados para o treinamento dos profissionais, compondo um grupo de três prontuários. Os profissionais, em dupla, analisaram os prontuários para verificar a existência de relação entre o rastreador e o EAM. As dúvidas foram discutidas pelos profissionais.

### **Ajuste dos rastreadores para a realidade local**

O *IHI* (2004) propõe a revisão retrospectiva de prontuários usando 19 rastreadores para EAMs. A lista dos rastreadores inclui medicamentos que podem ser empregados como antídotos a reações adversas provocadas por fármacos; exames laboratoriais cujo resultado faz suspeitar da ocorrência de uma EAM; quadros clínicos comuns em pacientes expostos a certos grupos de fármacos; suspensão abrupta de medicamentos; transferência para um nível de maior complexidade de atenção.

O ajuste foi realizado por uma equipe multiprofissional composta por um médico clínico, duas enfermeiras e três farmacêuticas, supervisionada por uma médica com formação em saúde pública. A equipe avaliou os rastreadores propostos, considerando a viabilidade e a adequação dos mesmos à realidade local, e estabeleceu a lista a ser usada no hospital (Quadro 1).

### **Procedimentos para a extração de dados e avaliação do EAM**

A extração e análise dos dados dos EAMs foram efetuadas em quatro etapas, conforme descrito a seguir.

#### **1ª Fase – identificação dos medicamentos e dos rastreadores**

Os acadêmicos realizaram a coleta de dados referente às características do paciente e às características da história clínica das internações selecionadas. Os medicamentos prescritos/usados foram registrados e os rastreadores identificados de modo independente, por um acadêmico do curso de farmácia e um de medicina. As divergências foram revistas por uma farmacêutica.

Quadro 1 – Rastreadores adaptados ao Hospital de ensino

<b>Relação dos rastreadores</b>
Antialérgicos (dexclorfeniramina, loratadina, prometazina e epinefrina)
Coagulantes (vitamina K e protamina)
Antagonista de benzodiazepínico (flumazenil)
Antiemético (bromoprida, metoclopramida e ondansetrona)
Antagonista de opióide (naloxona)
Antidiarréicos (loperamida)
Resina de troca iônica (polistirenosulfonato cálcico)
Glicemia < 50 mg/dL
Exame positivo para <i>C. difficile</i> nas fezes
KPTT > 100 segundos
RNI > 6
Leucócitos < 3.000
Plaquetas < 50.000
Uso de digoxina e arritmia, bradicardia, náuseas, vômito, anorexia ou alterações visuais
Elevação da creatinina sérica
Sedação excessiva, sonolência, torpor, letargia, queda, hipotensão
<i>Rash</i> cutâneo
Interrupção abrupta da medicação
Transferência para nível de cuidado mais complexo

As informações sobre os medicamentos prescritos/usados nas internações foram extraídas utilizando a Ficha de Coleta de Medicamentos (FCM) (Anexo II) e seguindo o Roteiro de Preenchimento (Anexo III).

Para a identificação dos critérios de rastreamento nos prontuários foi usado um formulário padronizado (Anexo IV), a lista dos rastreadores (Anexo V) e seguindo o Roteiro para Extração dos Rastreadores (Anexo VI), tendo como apoio a FCM preenchida na etapa anterior. Os prontuários que não possuíam divergências foram amostrados, em 10%, para controle de qualidade dessa etapa.

## **2ª Fase – identificação e avaliação preliminar dos EAMs**

Os prontuários que possuíam pelo menos um rastreador foram avaliados por dois profissionais, de forma independente, para verificar a relação entre os rastreadores e a ocorrência de EAM. Essa etapa foi efetuada por profissional experiente em avaliação de prontuários, farmacoepidemiologia, ou clínica médica, uma vez que ela exige certo grau de julgamento.

Os medicamentos utilizados foram examinados para verificar a plausibilidade da relação causal. O estudo dos medicamentos foi realizado com o seguinte roteiro:

- Avaliou-se a possível associação entre os medicamentos previamente utilizados e o evento, bem como a ocorrência de interação medicamentosa. Para isso foram consultadas, preferencialmente, as seguintes fontes terciárias impressas: Martindale (Sweetman, 2005), Drugdex (Klasco, 2008), Meyler's side effects of drugs (Dukes e Aronson, 2000), Drug Interaction Facts 2009 (Tatro, 2009) e as fontes on-line Micromedex e Medline, essa usando a interface do PubMed.
- Verificou-se a existência de relação temporal do evento com o medicamento suspeito e a plausibilidade biológica.
- Verificou-se a possível relação entre o evento e a condição clínica do paciente.

Uma vez identificado o EAM, aplicou-se o algoritmo Naranjo (Naranjo *et al*, 1981) para classificar os eventos em definido, provável, possível ou duvidoso, e determinada a classificação segundo o grau do dano, de acordo com o *IHI* (2004).

A classificação foi baseada na usada em *The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP) para classificar erros de medicação (NCC MERP, 2008). Ela é composta por nove categorias, nomeadas por letras alfabéticas (Categorias A a I), das quais as quatro primeiras não fazem parte dos eventos de interesse do estudo, pois são constituídas por erros de medicação que não levaram a dano ao paciente. Abaixo estão as categorias incluídas e as excluídas, com suas respectivas caracterizações:

### **Exclusões**

- Categoria A - Circunstâncias ou eventos com capacidade de provocar erros;
- Categoria B - Erro que não atinge o paciente;
- Categoria C - Erro que atinge o paciente, mas não causa dano;

- Categoria D - Erro que atinge o paciente e requer monitoramento ou intervenção para confirmar que não resultou em dano.

### **Inclusões**

- Categoria E - Dano temporário ao paciente e necessidade de intervenção;
- Categoria F - Dano temporário ao paciente e necessidade de internação hospitalar ou prolongamento do tempo de internação;
- Categoria G - Dano permanente ao paciente;
- Categoria H - Necessidade de intervenção para manutenção da vida;
- Categoria I – Óbito.

A classificação do grau do dano foi efetuada com o auxílio de um algoritmo adaptado, criado pela *NCC MERP*, o *Index for Categorizing Medication Errors Algorithm*, que é composto por um fluxograma com uma série de questões com resposta dicotômica, para orientar os profissionais de saúde na determinação da classificação do grau do dano.

### **3ª Fase – reunião de consenso**

Participaram da reunião de consenso os seguintes profissionais: médico, farmacêutico e da enfermagem.

Os casos dos possíveis eventos foram apresentados e o grupo, por consenso, decidiu. Para orientar a decisão final o grupo teve acesso aos materiais produzidos nas etapas anteriores (FCM, informações da revisão da literatura, resultados do algoritmo de Naranjo) e algumas questões foram respondidas, a seguir:

- O evento pode estar associado ao medicamento suspeito, considerando-se as suas propriedades?
- O evento pode estar associado ao medicamento suspeito, considerando-se a condição clínica do paciente?
- O evento pode estar associado ao medicamento suspeito, considerando-se a relação temporal entre sua utilização e o evento?

#### **4ª Fase – extração de dados complementares dos pacientes e da internação**

Dados de co-morbidade dos pacientes foram extraídos dos prontuários, com auxílio de um instrumento padronizado, digitalizado, que continha campos abertos e fechados para o registro (Anexo VII) e um roteiro para a extração de dados (Anexo VIII).

Outros dados extraídos posteriormente foram: custo da internação, tipo de atendimento (cirúrgico, clínico), situação de alta (alta hospitalar, transferência hospitalar, óbito, outro), uso de serviço de UTI (sim, não) e confirmação da informação referente a vínculo empregatício do paciente, pois essa apresentava divergência no prontuário. Esses dados foram extraídos com o auxílio de um formulário padronizado (Anexo IX)

#### **Processamento e análise dos dados**

A codificação dos diagnósticos principais e secundários registrados nos campos abertos e fechados considerou a X Classificação Internacional de Doença (WHO, 1992). Os medicamentos prescritos/usados pelos pacientes foram codificados pela classificação *Anatomical Therapeutic Chemical*, de acordo com o primeiro e o segundo níveis (WHO, 2009).

Para a análise das co-morbidades foi empregado o Índice de Charlson (Charlson *et al.*, 1987), o qual avalia a gravidade do paciente com base em 19 condições clínicas, entre elas a presença ou a ausência de doenças como AIDS, doenças cerebrovasculares, insuficiência cardíaca congestiva, doença do tecido conjuntivo, demência, infarto do miocárdio, doença vascular periférica, úlcera péptica, doença pulmonar crônica, hemiplegia, câncer, diabetes *mellitus* (com ou sem complicações crônicas) e doença hepática e/ou renal.

Na análise estatística descritiva as variáveis contínuas foram expressas pela média e desvio padrão e as categóricas como proporção pelo total de EAM. Os testes *t* de Student, Qui-quadrado e teste exato de Fisher foram realizados, quando pertinente. A normalidade das variáveis contínuas foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e a correlação através do coeficiente de correlação linear de Pearson.

Para analisar aspectos do desempenho dos rastreadores, e sua capacidade de captar eventos adversos aos medicamentos, foram analisados em três componentes. O primeiro deles foi calculado dividindo o número de registros de cada rastreador pelo total de prontuários avaliados, multiplicado por 100 (1); o segundo, dividindo o número de EAM identificados pelos rastreadores pelo total de prontuários avaliados, multiplicado por 100 (2); o terceiro, foi calculado dividindo-se (2) por (1), multiplicado por 100. Esse último é



uma proporção que define o rendimento do rastreador e expressa, em valores relativos, o potencial de cada um deles para identificar EAM.

Os indicadores de frequência de EAM foram os seguintes: incidência de pacientes com eventos adversos a medicamentos (número de pacientes com pelo menos um EAM / número total de pacientes internados); taxa de EAMs por 100 pacientes (número de EAM / número total de pacientes internados); taxa de EAMs por 1000 pacientes-dia (número de EAM / soma dos dias de internação em todas as internações de estudo).

A determinação de possíveis fatores associados para a ocorrência de EAM foi realizado por meio do ajuste de modelo de regressão de Poisson corrigido usando o procedimento de variância robusta e as estimativas apresentadas como Razão de Prevalência (RP), com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Inicialmente todas as variáveis independentes foram testadas em relação à variável dependente (EAM). Aquelas com valor de  $p < 0.25$  entraram no modelo multivariado, deixando no modelo final apenas aquelas com valor de  $p < 0.10$ .

O cálculo e a seleção da amostra foram efetuados com o auxílio do *software* R versão 2.11.1 Os dados foram processados utilizando o EpiData 3.0 e Microsoft Office Access 2003, e analisados com o auxílio do programa estatístico SPSS 15.0 for Windows® (SPSS Inc., Chicago, IL, E.U.A.) e do *software* R versão 2.11.1

#### ***8.4 Aspectos éticos***

A realização de projeto foi autorizada pela Direção Geral do Hospital e aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Parecer 039/2009-CEP), cumprindo a Resolução 196/CNS (Anexo XII).

### ***9. Resultados***

Os resultados são apresentados no formato de artigo científico a seguir.

***9.1 Artigo 1 - Eventos adversos a medicamentos em hospitais:  
uma revisão sistemática***

Cano FG, Rozenfeld S. Cad Saude Publica. 2009;25 Suppl 3:S360-72

## Adverse drug events in hospitals: a systematic review

Eventos adversos a medicamentos em hospitais:  
uma revisão sistemática

Fabiola Giordani Cano <sup>1</sup>  
Suely Rozenfeld <sup>2</sup>

### Abstract

*The objective of this study was to evaluate studies on the occurrence of adverse drug events (ADEs) in hospitals in order to learn about their frequency and characteristics, comparing the methods for identifying them and the various definitions. A search was conducted on MEDLINE and identified studies published from 2000 to 2009. Inclusion criteria were: studies in populations not selected for specific diseases or drugs and ADEs that occurred during hospitalization. Twenty-nine studies were selected, displaying multiple sources of heterogeneity, including differences in the study populations, surveillance techniques, definitions of ADEs, and indicators. The proportion of patients with ADEs ranged from 1.6% to 41.4% of inpatients and the rates ranged from 1.7 to 51.8 events/100 admissions. A considerable share of these events could have been avoided. The findings show that ADEs in inpatients are a public health problem. However, further studies are needed to monitor these adverse events in order to effectively promote safe drug use.*

*Drug Monitoring; Drug Therapy; Pharmacoepidemiology*

### Introduction

Drugs currently represent an important therapeutic strategy and are widely used, especially in the hospital setting. However, there are inherent risks in their pharmacological action or related to their use, which can lead to the development of adverse drug events (ADEs), otherwise known as adverse drug reactions (ADRs).

In order to guarantee the safe use of medicines, it is necessary to monitor the occurrence of post-registration/post-marketing ADEs, a process known as pharmacovigilance. This strategy aims to assist regulatory activities in the patient safety area.

A pioneering initiative in monitoring adverse drug reactions in inpatients was the Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BDSCP), launched in 1966, which conducted an active search for events and collected data on 35,000 patients in ten years <sup>1</sup>. In another study, Seidl et al. <sup>2</sup> conducted an active search for events and estimated their frequency at 13.6% among inpatients. Since then, numerous studies have been published, although with widely varying estimates of frequency.

In 1998, a meta-analysis estimated the incidence of severe ADRs at 6.7% (5.2%-8.2%) <sup>3</sup>, but this finding should be interpreted with caution due to various sources of heterogeneity among the studies <sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, Brasil.

<sup>2</sup> Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

#### Correspondence

F. G. Cano  
Universidade Estadual do Oeste do Paraná,  
Rua Universitária 1619,  
Cascavel, PR  
85819-110, Brasil.  
fgjordanicano@yahoo.com.br

The early 1990s witnessed a new stage in the issue of drug safety, which in addition to recognizing the production of adverse events, even when drugs are used appropriately, also identifies the possibility that drugs can cause harmful effects due to flaws or errors during the complex process of their clinical utilization<sup>5</sup>.

In this context, the aim of the current review was to evaluate studies on the occurrence of ADEs in the hospital setting in order to determine their frequency and characteristics, comparing the techniques for their identification and the concepts used to describe them.

## Method

This was a systematic literature review with a search for articles published from 2000 to August 2009.

The electronic search strategy included the MEDLINE database, using the PubMed interface. The search equation consisted of the descriptors "*adverse drug reaction reporting systems*", "*drug therapy/adverse effects*", and "*pharmaceutical preparations/adverse effects*" to retrieve studies on adverse events. Added to these were either the descriptors "*hospitals*", "*hospitals, veterans*", "*hospitalization*", "*inpatients*", "*pharmacy service, hospital*", "*hospital units*", and "*medication systems, hospital*" or the terms "*hospital\**" and "*inpatient\**" in the title and abstract. The limits on the search strategy were the period of publication (January 1, 2000, to August 24, 2009), type of population (humans), and type of study (excluding editorials, letters, reviews, and cases). We also excluded articles whose titles included the terms "*child*", "*children*", "*pediatric*", or "*emergency*".

The articles retrieved through the electronic search were submitted to exclusion criteria in order to select those that captured the variety of events occurring in patients admitted to general hospitals. This selection process followed the stages described below.

First, the articles' titles were evaluated independently by the authors, considering the exclusion of studies focusing on: events associated with specific drugs, organs, or systems, and events occurring in hospitals or clinics involving clinical specialties, outpatient services, intensive care units, emergency departments, community care, or nursing home. We also excluded studies that only evaluated ADEs that led to hospitalization or that occurred after discharge, plus those that only approached elderly or pediatric populations.

Next, the same exclusion criteria were applied to the article abstracts, also excluding those

that only approached serious events, those that produced sequelae or were fatal, or exclusively focused on medication errors. We did not include studies that specifically approached the utilization of medicines and pharmaceutical care, health professionals' or patients' opinions, or presentation of programs to improve ADE detection systems, since they failed to provide relevant data for our purposes. We only included full texts available in English, Portuguese, Spanish, or French. Occasional disagreements between the two reviewers were resolved by discussion until reaching a consensus.

The complete texts of the remaining articles (plus those that lacked abstracts) were read in full. During this stage, exclusions were performed according to the previously mentioned criteria or when the articles presented prevalence data on sub-samples of studies already included in the review. Articles that only identified events by means of spontaneous reporting were excluded, because the latter method underreports the events and thus hinders comparison with other studies.

The same inclusion and exclusion criteria were used to select the studies retrieved by manual search in the bibliographic references of the selected articles. The search strategy was also performed in the LILACS database, but detected no additional articles for inclusion.

The expression "adverse drug event" is used throughout the text to characterize harm caused by the use of medicines.

Data collection used a standardized form that was pretested with three data. Article extraction was performed by E.G.C. and reviewed by S.R.

The EndNote software (Thomson Reuters; <http://www.endnote.com>) was used to organize the bibliographic references.

## Results

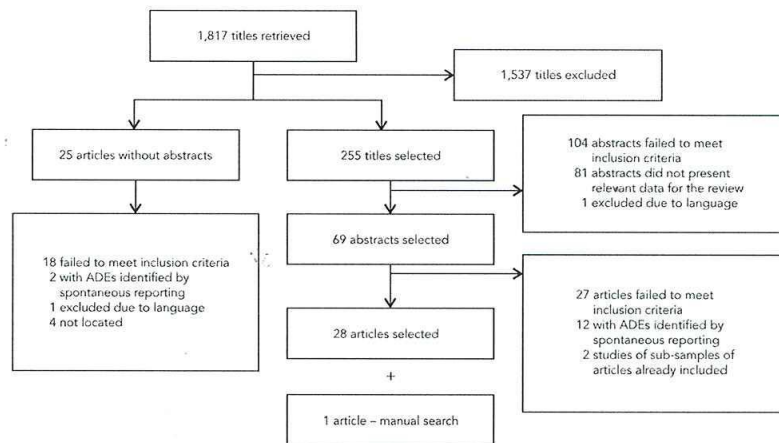
The search strategy retrieved 1,817 articles, and Figure 1 shows the selection stages with the results of the application of the inclusion and exclusion criteria. Twenty-eight articles remained 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28, 29,30,31,32,33 for evaluation, plus one more article retrieved by manual search<sup>34</sup>.

Table 1 describes the studies, conducted in 13 countries from North America, Europe, South America, and Asia. Ten studies<sup>8,9,15,16,18,19,22,23,24,28</sup> (34.5%) were conducted in the United States and two (6.9%) in Brazil<sup>20,29</sup>.

Most of the studies were performed in one hospital (19/29) 7,8,12,13,15,16,17,18,19,20,21,25,26,27,28, 31,32,33,34. Six were multi-center 6,9,22,23,24,29 and

Figure 1

Flowchart of systematic article search and selection on in-hospital adverse drug events.



four<sup>10,11,14,30</sup> did not provide information on the place where they were performed. Interestingly, 62.1% of the studies (18/29)<sup>6,7,8,9,12,13,15,16,19,20,21,22,25,26,27,31,33,34</sup> involved university, academic, or teaching hospitals, i.e., presumably large-scale, high-complexity hospital units.

Forty-eight percent of the studies (14/29)<sup>6,8,9,14,18,19,22,23,24,25,28,29,30,31</sup> used a retrospective approach, i.e., the presence of ADEs was analyzed after the patient was discharged; 48.3% of the studies (14/29)<sup>7,11,12,13,15,16,17,20,21,26,27,32,33,34</sup> used a prospective approach, whereby the ADEs were identified during the hospital stay; and one study<sup>10</sup> was cross-sectional, where ADEs were identified using a survey. Among the studies with a prospective approach, two used retrospective strategies to complement the evaluation, based on an analysis of hospital discharge forms<sup>16,21</sup>.

All the studies described the target population's size. Only 41.4% (12/29)<sup>6,7,10,11,12,20,21,26,27,28,29,33</sup> provided information about age, and 24.1% (7/29)<sup>6,7,10,20,26,27,33</sup> on gender. As for the unit of analysis, 62.1% (18/29)<sup>6,7,10,11,12,15,18,20,21,24,25,26,27,30,31,32,33,34</sup> used the number of patients or patient charts, 48.3% (14/29)<sup>6,8,9,12,14,16,17,20,22,23,25,28,29,33</sup> the number of admissions or discharges, and 24.1% (7/29)<sup>13,16,17,19,31,32,34</sup> the number of patient-days.

As for the technique used to identify ADEs, 55.2% of the studies (16/29)<sup>6,7,8,9,11,13,15,16,17,19,21,24,25,26,27,33</sup> used a combination of strategies to capture the events. The most widely used techniques included monitoring with screening criteria, review of patient charts, and use of the International Classification of Diseases (ICD) associated with ADEs. Monitoring with screening criteria related to the events was performed by 34.5% of the studies (10/29)<sup>7,9,13,15,18,19,22,26,28,31,7,9,13,15,19,26,31</sup>. The filters consisted basically of rescue drugs, altered laboratory findings, or signs and symptoms related to adverse events. Thirty-eight per cent (11/29)<sup>8,9,13,14,15,17,19,24,30,31,33</sup> of the studies used patient chart review, while in four of these<sup>12,14,30,31</sup> the patient charts were only reviewed to confirm the events. Twenty-eight per cent (8/29)<sup>6,14,21,23,24,25,29,30</sup> of the studies identified the ICD codes related to the events, of which four studies used ICD-9<sup>14,21,23,30</sup>, three ICD-10<sup>6,25,29</sup>, and one the clinically modified ICD-9<sup>24</sup>.

Other techniques included spontaneous reporting, stimulated reporting, review of lists of interventions recorded by staff pharmacists, staff interviews, and medical and pharmaceutical visits.



Table 1

Characteristics of studies on adverse drug events (ADEs) among patients in general hospitals.

Reference	Country/Year	Hospital's characteristic	Design	Population's characteristics	Techniques for identification of ADEs	Frequency
Lagnaoui et al. <sup>34</sup>	France/2000	University hospital	Prospective	N = 444 patients; 2,569 patient-days	Medical and pharmaceutical visit	4.7% of patients with ADEs; 10.1 ADEs per 1,000 patient-days; 5.9 ADEs per 100 hospitalizations
Fattinger et al. <sup>6</sup>	Switzerland/2000	2 teaching hospitals (one tertiary, one secondary)	Retrospective	N = 3,624 patients; 4,331 hospitalizations Age: median female 64 (46-71), median male 59 (46-77) Males 40.6%	Monitoring using computerized database – drugs, clinical events, lab results, ICD-10, and physician evaluation	48% of hospitalizations with events possibly related to drug; 41% of hospitalizations with events possibly related to drugs, not related to the disease
Dormann et al. <sup>7</sup>	Germany/2000	University hospital (9 beds)	Prospective	N = 379 patients Mean age 50.8 (17-88) Males 6.7%	Stimulated spontaneous reporting and screening criteria (lab data)	11.8% of patients with ADEs
Suh et al. <sup>8</sup>	USA/2000	University hospital	Retrospective	N = 9,311 hospitalizations	Spontaneous reporting and review of patient charts	1.6% of hospitalizations with ADEs *
Senst et al. <sup>9</sup>	USA/2001	1 University hospital; 3 hospitals (mental health and pediatrics)	Retrospective	N = 3,187 hospitalizations	Screening criterion (medication, lab data, and combination of data), review of pharmaceutical and medical records and patient chart sample	4.2 ADEs per 100 hospitalizations **
Baune et al. <sup>10</sup>	France/2003	NS	Cross-sectional	N = 902 patients Mean age 61 years Males 48.8%	Staff survey	6.3% (4.7%-7.9%) of patients with ADEs
Ramesh et al. <sup>11</sup>	India/2003	NS	Prospective	N = 3,717 patients Age: children 22.8%, adults 44.3%, elderly 32.9%	Spontaneous reporting and stimulated by pharmacist	3.7% of patients with ADEs **
Dormann et al. <sup>12</sup>	Germany/2004	University hospital	Prospective	N = 630 patients; 844 hospitalizations Median age 57 (18-97)	Patient monitoring with patient chart review (signs and symptoms, lab data)	15.2% of hospitalizations with ADEs; 23.3 ADEs per 100 hospitalizations
Forster et al. <sup>13</sup>	Canada/2004	Academic hospital (30 beds)	Prospective	N = 543 patient-days	Patient monitoring: staff interview, patient chart review, screening criteria, and review of spontaneous reporting of errors	4.4 ADEs per 100 patient-days
Corral Baena <sup>14</sup>	Spain/2004	NS	Retrospective	N = 32,253 discharges	Secondary database of discharge forms – use of ICD-9 with patient chart review	2.15% of discharge forms with ADEs ***
Weingart et al. <sup>15</sup>	USA/2004	Teaching hospital (40 beds)	Prospective	N = 209 patients	Spontaneous reporting, review of intervention of pharmacists staff, reports with confidential staff interviews, screening criteria	5.3% of patients with ADEs; 7.7% of patients with "close calls"

(continues)

Table 1 (continued)

Reference	Country/Year	Hospital's characteristic	Design	Population's characteristics	Techniques for identification of ADEs	Frequency
Nebeker et al. 16	USA/2005	Teaching hospital, tertiary	Prospective	N = 937 hospitalizations; 6,856 patient-days	Patient monitoring: review of notes, prescription, results of lab tests, and discharge summary	70 ADEs per 1,000 patient-days; 52 ADEs per 100 hospitalizations; 25% of patients with ADEs
Al-Tajir & Kelly 17	United Arab Emirates/2005	Tertiary hospital	Prospective	N = 5,235 hospitalizations; 37,360 patient-days	Spontaneous reporting Monitoring: lab data, nursing notes, patient chart review, and spontaneous reporting	0.07 ADEs per 100 patient-days (spontaneous reporting) ***; 3.59 ADEs per 100 patient-days (monitoring) ***
Cohen et al. 18	USA/2005	Community hospital	Retrospective	N = 120 patient charts (baseline), 90 patient charts (transition), and 370 patient charts (post-intervention)	Screening criteria	Baseline: median 5.07 (3.79-6.02) ADEs per 1,000 patient-days *** Transition: median 3.19 (0.58-5.03) ADEs per 1,000 patient-days *** Post-intervention: median 1.30 (0.87-1.71) ADEs per 1,000 patient-days ***
Mycyk et al. 19	USA/2005	Academic hospital, tertiary	Retrospective	N = 150,973 patient-days # (pre-intervention), 160,748 patient-days # (post-intervention)	Electronic database: screening criteria (medication and lab results), spontaneous reporting and patient chart review	Pre-intervention: 1.3 ADEs per 1,000 patient-days *** Post-intervention: 1.1 ADEs per 1,000 patient-days ***
Camargo et al. 20	Brazil/2006	University hospital	Prospective	N = 333 patients; 335 hospitalizations Mean age 52.3 (SD = 17.85) Males 45.1%	Intensive monitoring: use of patient chart as source of information	25.9% (21.0%-30.7%) of patients with ADEs ##
Otero-Lopez et al. 21	Spain/2006	University hospital	Prospective ###	N = 2,643 patients Mean age 71.7 (18-93)	Discharge forms: use of ICD-9 in secondary diagnosis and review of clinical history. Stimulated reporting	7.2% (6.2%-8.2%) of patients with ADEs
Kilbridge et al. 22	USA/2006	1 community and 1 university hospital	Retrospective	N = 25,177 hospitalizations (university hospital), 8,029 hospitalizations (community hospital)	Electronic database: screening criteria	University hospital: 4.4 ADEs per 100 hospitalizations *** Community hospital: 6.2 ADEs per 100 hospitalizations ***
Bond & Raehl 23	USA/2006	3,328 hospitals	Retrospective	N = 8,067,562 hospitalizations	Secondary database of discharge forms: use of ICD-9	1.7% of hospitalizations with ADEs ***
Houglund et al. 24	USA/2006	41 acute care hospitals	Retrospective	N = 1,961 patient charts	Discharge forms: use of ICD-9-CM in secondary diagnosis and E-code with patient chart review	3.6 ADEs per 100 patient charts §
Lugardon et al. 25	France/2006	Teaching hospital	Retrospective	N = 27,426 patients; 39,441 hospitalizations	Spontaneous reporting and secondary database of discharge forms: use of ICD-10; capture/ recapture	2.9% (2.3%-3.5%) of ADEs in patients ***; 2% (1.6%-2.4%) of ADEs in hospitalizations ***

(continues)

Table 1 (continued)

Reference	Country/Year	Hospital's characteristic	Design	Population's characteristics	Techniques for identification of ADEs	Frequency
Davies et al. <sup>26</sup>	England/2006	University hospital	Prospective	N = 125 patients Median age (patients with ADEs) 69.5 (52-79); median (patients without ADEs) 61 (45-78) Males 51.2%	Pharmaceutical visit: screening criteria (medication), spontaneous reporting and evaluation of new symptoms	19.2% (12%-26%) of patients with ADEs
Tribino et al. <sup>27</sup>	Colombia/2006	University hospital, tertiary (42 beds)	Prospective	N = 836 patients Mean age 58.9 (SD 0.67) Males 54%	Spontaneous reporting and review of clinical history (signs and symptoms, physical examination, and patient interview, confirmed by clinician)	25.1% of patients with ADEs; 32 ADEs per 100 patients
Schade et al. <sup>28</sup>	USA/2006	Rural acute care hospital	Retrospective	N = 3,572 discharges Age > 18 years	Screening criterion (rescue drugs)	1.73% of discharges with ADEs §§
Rozenfeld <sup>29</sup>	Brazil/2007	Hospitals accredited by SUS in Rio de Janeiro	Retrospective	N = 1,898,676 discharges Age ≥ 20 years	Secondary database of discharge forms: use of ICD-10	1.8 cases per 1,000 hospitalizations ***
Sanchez-Muñoz, et al. <sup>30</sup>	Spain/2007	NS	Retrospective	N = 3,983 patients	Secondary database of discharge forms: use of ICD-9 with patient chart review	2.2% of patients with ADEs
Hwang et al. <sup>31</sup>	South Korea/2008	Teaching hospital, tertiary	Retrospective	N = 598 patients; 6,578 patient-days	Screening criteria with patient chart reviews	31.3% ADEs in patients ***; 28.4 ADEs per 1,000 patient-days ***
Pourseyed et al. <sup>32</sup>	Iran/2009	General hospital (35 beds)	Prospective	N = 400 patients; 3,276 patient-days Mean age 60.41 (SD 16.97) Males 50.8%	Intensive monitoring: daily patient follow-up until discharge	10% of patients with ADEs
Davis et al. <sup>33</sup>	England/2009	University hospital	Prospective	N = 3,322 patients; 3,695 hospitalizations	Pharmaceutical visit: patient chart review, medical and nursing notes, lab data, and direct information from staff and patient	15.8% of patients with ADEs; 14.7% (13.3%-15.9%) of hospitalizations with ADEs

ICD-9: International Classification of Diseases – 9th revision; ICD-9-CM: International Classification of Diseases – 9th revision, clinically modified; ICD-10: International Classification of Diseases – 10th revision; SD: standard deviation; NS: not specified; SUS: Unified National Health System (Brazil).

\* Rate of patients with events was calculated by dividing the number of patients with ADEs by the number of hospitalizations;

\*\* Rate includes pediatric patients;

\*\*\* Does not distinguish between events that occurred before or during hospitalization;

# Number of patient-days was calculated by multiplying the ADE rate by the number of events;

## Event occurred before or during the hospitalization;

### Prospective approaches retrieved 182 events and retrospective approaches 9 events. Eight events were retrieved by both approaches;

§ Rate was calculated by dividing the number of events by the number of patient charts reviewed;

§§ Frequency of discharges with ADEs was calculated by dividing the number of discharges with at least one ADE by the number of discharges.

As for the estimates of frequency of events, the indicators varied. In addition, ten studies<sup>14,17,18,19,20,22,23,25,29,31</sup> did not present estimates that differentiated between events leading to hospital admission and those that occurred before or during hospitalization. One study<sup>29</sup> called attention to the fact that such differentiation was impossible, due to the method used to identify events. Table 2 lists the studies that focused on

events that occurred during hospitalization, with the respective frequency estimates. The events estimator is the proportion of patients or hospitalizations with ADEs. Readmissions were considered independent events, based on Dormann et al.<sup>12</sup>, whose findings showed that the occurrence of an adverse drug event in one hospitalization is not a predictive factor for readmission. Another estimator is the rate of events per 100



Table 2

Characteristics of studies that evaluated adverse drug events (ADEs) that occurred exclusively during stay in general hospitals.

Reference/Year	Techniques for identification of ADEs	Proportion of patients or hospitalizations (%)	ADEs/100 patients or hospitalizations	ADEs/100 patient-days	Severity	Avoidability
Lagnaoui et al. 34/2000	Physician and pharmacist visit	4.7	10.1	5.9	Serious 7.7%	Avoidable 50%
Fattinger et al. 5/2000	Monitoring using electronic database: drugs, clinical events, lab results, ICD-10, and evaluation by clinician	41.4	NS	NS	NS	NS
Dormann et al. 7/2000	Stimulated spontaneous reporting and screening criteria (lab data)	11.8	12.1	NS	Mild 48%; moderate 46%; serious 6%	NS
Suh et al. 8/2000	Spontaneous reporting and patient chart review	1.6	NS	NS	Mild 30%; moderate 53%; serious 17%	NS
Senst et al. 9/2001	Screening criterion (medication, lab data, and combination of data), review of pharmaceutical and medical records, and review of sample of patient charts	NS	4.2	NS	Significant 36%; serious 45%; life-threatening 36%	Avoidable 14.8%
Baune et al. 10/2003	Staff interview	6.3	NS	NS	Serious or severe 73%	Avoidable 25%
Ramesh et al. 11/2003	Spontaneous reporting, and stimulated by pharmacist	3.7	NS	NS	NS	NS
Dormann et al. 12/2004	Patient monitoring and patient chart review (signs and symptoms, lab data)	15.2	23.3	NS	NS	NS
Forster et al. 13/2004	Patient monitoring: staff interview, patient chart review, screening criteria, and review of spontaneous reporting of errors	NS	NS	4.4	Significant 42%; serious 46%; life-threatening 13%	Avoidable 2.6 ADEs/100 patient-days
Weingart et al. 15/2004	Spontaneous reporting, review of intervention of pharmacists staff, reports with confidential staff interviews, screening criteria	5.3	NS	NS	Significant 54.5%; serious 27.3%; life-threatening 18.2%	Probably avoidable 27.3%
Nebeker et al. 16/2005	Patient monitoring: review of notes, prescription, results of lab tests, and discharge summary	25.7	51.5	7.0	Moderate 91%; serious 9%; level E 87% *; level F 4% *; level G < 1% *; level H 3% *; level I 6% *	NS
Otero-Lopez et al. 21/2006	Discharge forms: use of ICD-9 in secondary diagnosis and review of clinical history. Stimulated reporting	7.2	NS	NS	Mild 63.3%; moderate 30.4%; serious 6.3%	Avoidable 19.9%
Hougland et al. 24/2006	Discharge forms: use of ICD-9-CM in secondary diagnosis and E-code with patient chart reviews	NS	3.6	NS	NS	NS
Davies et al. 26/2006	Screening criteria (medication), spontaneous reporting and evaluation of new symptoms	19.2	NS	NS	Level 3 66.6% **; level 4 26% **; level 7a 7.4% **	Possible avoidable 48%; definitely avoidable 11%

(continues)

Table 2 (continued)

Reference/Year	Techniques for identification of ADEs	Proportion of patients or hospitalizations (%)	ADEs/100 patients or hospitalizations	ADEs/100 patient-days	Severity	Avoidability
Tribino et al. <sup>27</sup> /2006	Spontaneous reporting and review of clinical history (signs and symptoms, physical examination, and patient interview, confirmed by clinician)	25.1	32.1	NS	Mild 13.4%; moderate 81.3%; serious 4.1%; fatal 1.1%	NS
Schade et al. <sup>28</sup> /2006	Screening criterion (rescue drugs)	NS	1.7	NS	NS	Avoidable 25.8%
Sanchez-Muñoz et al. <sup>30</sup> /2007	Secondary database of discharge forms: use of ICD-9 with patient chart review	2.2	NS	NS	Mild 38.6%; moderate 58%; serious 3.4%	Avoidable 52.1%
Pourseyed et al. <sup>32</sup> /2008	Intensive monitoring: daily patient follow-up until discharge	10%	NS	NS	NS	NS
Davies et al. <sup>33</sup> /2009	Pharmaceutical visit: patient chart review, medical and nursing notes, lab data, and direct information from staff and patient	15.8	NS	NS	Level 1 0.1% **; level 2 20.6% **; level 3 56.3% **; level 4 20.7% **; level 5 0.1% **; level 7a 1.9% **; level 7b 0.1% **	Possibly avoidable 46.9%; definitely avoidable 6.4%

ICD-9: International Classification of Diseases – 9th revision; ICD-9-CM: International Classification of Diseases – 9th revision, clinically modified; ICD-10: International Classification of Diseases – 10th revision; NS: not specified.

\* The severity of the event increases from level E to I, where level I is the patient's death;

\*\* The severity of the event increases from level 1 to 7b, where events classified as 7b are those directly related to the patient's death.

patients or admissions, or the rate of events per 100 patient-days.

The proportion of patients or admissions with ADEs during hospitalization (Table 2) varied from 1.6 to 41.4%, and the rates ranged from 1.7 to 51.5 events per 100 hospitalizations and from 4.4 to 7.0 events per 100 patient-days.

Of the 19 studies, 68.4% (13/19) <sup>7,8,9,10,13,15,16,21,26,27,30,33,34</sup> classified the events according to severity. There was a predominance of less serious events, mostly classified as mild or moderate (more than 80% of total), regardless of the classification used for severity. Fifty-three per cent of the studies (10/19) <sup>9,10,13,15,21,26,28,30,33,34</sup> assessed avoidability. Events were considered avoidable when the authors classified them as avoidable or possibly, definitely, or probably avoidable. The frequency of these events varied from 14.8% to 59%.

As for the drug classes involved, only eight studies (8/19) <sup>6,7,8,9,16,21,27,30</sup> conducted this analysis. Of the five classes most commonly involved, anti-infective agents were the most frequent, with 8 to 39% of the reported events. Another class that called attention was cardiovascular agents, related to 25.3% of the events. Antineoplastics agents were among the five drug

classes most frequently related to ADEs and can be attributable in up to 30.7% of events.

## Discussion

The estimates found in the studies show that medicines used during hospitalization can frequently lead to ADEs, and that a considerable proportion of such events are avoidable.

### Variability of studies and the impact on estimates

This systematic literature review included studies that evaluated ADEs occurring during hospitalization, excluding studies that only used spontaneous reporting as the method for identifying ADEs, in addition to a series of other factors in order to allow analysis of homogeneous studies. Even so, there was a wide range in the frequency of events, which could be explained by the numerous factors related to the studies' characteristics, despite the similar profile of hospitals, patients, medicines prescribed, and disease severity.

The variability hindered obtaining a summary measure for frequency of ADEs. In addition, nine studies did not differentiate between events that occurred during hospitalization and those occurring prior to it. The disease conditions, drug use pattern, and type of care in and out of hospital differed considerable, which made it impossible to consider events that occurred before or during hospitalization in the same group. Even among the studies that only evaluate events that occur during hospitalization, three distinct event estimators were identified, thus hindering comparison of the studies.

#### Concepts and definitions

The definitions used to characterize drug-related harm varied, thus impacting measurement and hamper comparisons between studies. Rissato et al.<sup>35</sup> discuss the need for standardized terminology in their review of terms and concepts used to characterize the harm caused to patients by medicines. Obviously, although the definitions vary widely, they have in common their central focus on drug-related harm.

Historically, in 1966 the World Health Organization (WHO) defined the term "adverse drug reaction" any response to a drug which is noxious, unintended, and which occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease. In 1972, WHO added the phrase "or for modification of physiological function" to the end of this definition. The two definitions were used by 37.9% (11/29) of the studies 7,8,10,11,12,17,18,20,25,27,32.

Seven studies used the term "adverse drug event"<sup>9,14,19,21,23,30,31</sup>, while two used "adverse drug reaction"<sup>26,33</sup>, based on the concept of harm caused to the patient due to use of the drug in the therapeutic context, while four<sup>9,14,21,30</sup> defined the event as any injury, large or small, caused by the therapeutic use (including non-use) of a drug. Non-use involves other situations, namely, problems with access to the drug, adherence, or the fact that the drug was not prescribed, although necessary.

Six studies<sup>13,15,16,28,29,34</sup> presented a broader definition of ADEs, including in their context the harm caused to patients by non-therapeutic use of the drug. Two of these studies used the term adverse drug event<sup>22,24</sup> and one used adverse drug reaction<sup>6</sup>, but without defining them.

Neither the terminology nor the concepts were homogeneous across the studies. Sixteen studies used the term adverse drug event, of which two used the WHO definition for adverse drug reaction<sup>17,18</sup>. Nine studies used the term adverse drug reaction, and one<sup>29</sup> used the term

injury, including cases of self-inflicted lesions and poisonings.

According to Rissato et al.<sup>35</sup>, the lack of standardization in the concepts and terms allows confusing the notion of adverse drug reaction with other types of events that occur under distinct circumstances from those in which use of the drug occurs at the normally recommended doses.

Three studies<sup>9,13,15</sup> defined and evaluated potential ADEs, considering errors that could have led to harm but were avoided by interception or chance. Detection of such cases is important, because the triggering mechanism is frequently similar to that of the incidents that lead to harm<sup>36</sup> and is thus related to weaknesses in the quality of prescribing and dispensing process.

#### Identification technique

One factor that appears to directly impact the estimates is the technique used to capture the events. Al-Tajir & Kelly<sup>17</sup> demonstrated the complementary nature of the techniques used to identify events, as did Otero-Lopez et al.<sup>21</sup>. Sixteen studies (55.2%) used a combination of strategies to identify events.

Studies that used the International Classification of Diseases (ICD) to capture events from information contained in secondary databases showed the lowest frequencies of events, 2.2%<sup>30</sup> and 1.8 per 1,000 hospitalizations<sup>29</sup>.

Four studies identified the codes related to the events using information from secondary databases. These databases contain a considerable volume of data that are easy to access electronically, with a wide coverage. This technique thus proved more useful for detecting events that led to the hospital admission as compared to those that occurred during the hospital stay<sup>14,30</sup>.

The most widely used techniques to identify adverse drug events was monitoring by screening criteria. This technique is based on the hypothesis that the occurrence of criteria is closely related to the harm<sup>37</sup>. Data are collected with the aid of screening criteria that can be automated, with the screening performed electronically<sup>19,22</sup>. The screening criteria are used as filters for a preliminary analysis of the information recorded on the patient, thereby providing a more objective and viable alternative to traditional patient chart reviews.

#### Causality

Another factor that can impact estimates of ADEs is the way the association between the drug's use and patient harm is measured. Cause-effect di-



agnosis for ADEs is a complex issue. Most events are nonspecific and can be confused with clinical manifestations of the disease under treatment<sup>38</sup>. Algorithms and decision tables, when adequately applied, allow greater objectivity in establishing the causal relationship.

Eleven studies did not use scales or algorithms to assess causality<sup>9,14,15,18,23,24,25,28,29,30,34</sup>. The others used five distinct classifications. Among the most widely used strategies are the Naranjo algorithm, the Karch & Lasagna criteria, and the WHO criteria. In relation to the diversity of strategies for determining causality, Thürmann<sup>39</sup> reports that distinct algorithms and the way they are applied are the main sources of discrepancies between studies.

This fact can be observed in the current review. Even the ten studies that used the Naranjo algorithm did not use its proposed categories (definite, probable, possible, or doubtful) in the same way. Thus, six studies<sup>7,12,20,26,27,33</sup> only included definite, probable, and possible events. One study<sup>22</sup> only considered definite and probable events. Another<sup>17</sup> considered definite, probable, possible, and doubtful events, thereby overestimating ADEs as compared to the other studies. Two studies<sup>8,19</sup> failed to specify the categories they included.

Although algorithms may allow greater objectivity in assessing the causal relationship between use of medicines and adverse effects, some clinical judgment persists, for example, when the algorithm involves the following question: are there alternative causes (other than the medication) which could cause the effects by themselves? Reliability studies could provide useful information on the measures' robustness, indicating to what extent repeated evaluations of the same patient chart (or clinical case) would produce the same results. However, none of the studies identified here examined this issue.

#### Characteristics of the study population

Although population differences could explain the variability in the frequency of ADEs, the selected studies mainly focused on overall estimates rather than associations between the events and the populations' characteristics. Still, some studies demonstrated that certain more susceptible age brackets<sup>40,41,42</sup> and female gender could be risk factors for ADEs<sup>43</sup>.

Characterization of the populations in terms of race and socioeconomic status was virtually nonexistent in the studies. Physicians' perceptions of patients can vary systematically according to the patient's race, socioeconomic status, and other demographic characteristics, and this

difference in perception can influence the treatment options for patients and thus their quality of care<sup>44</sup>. Extrapolating these findings to studies on adverse drug events raises the hypothesis that race and socioeconomic status could influence the degree of susceptibility to the occurrence of avoidable events, since these characteristics could impact the quality of care provided.

Furthermore, in a systematic review, MacDowell et al.<sup>45</sup> demonstrated that different ethnic groups display distinct risks for developing adverse drug reactions in cardiovascular diseases. For example, black patients present a relative risk of 1.5 (95%CI: 1.2-1.9) of intracranial hemorrhage triggered by antithrombotics, when compared to non-black patients.

Other possible predictive factors for the variability in estimates, like diagnoses, prescription pattern, and number of drugs used, could not be considered in the analysis, since they were not reported homogeneously and constantly.

#### Characteristics of events during hospitalization

The review covered information on severity, avoidability, and the drugs attributable in adverse events that occurred during hospitalization.

The proportion of avoidable events varied from 14.8% to 59%. Despite the variability, avoidable events accounted for an important share of the total, and better knowledge of them could help develop preventive strategies and improve the quality of patient care.

As for the drugs involved, the most frequently reported classes were anti-infective, cardiovascular, and antineoplastics agents. Importantly, three drug groups alone may account for more than 50% of the adverse events, thus potentially signaling a field for intervention and prevention of ADEs.

#### Study limitations

This study's findings should be interpreted with its limitations in mind. First, the articles included in the review were mainly retrieved through a search in the MEDLINE database, which includes more American than European journals. This could explain the larger number of studies performed in the United States; on the other hand, the United States is obviously one of the pioneers in research on ADEs. Secondly, we did not conduct any article search in the gray literature or address any direct requests to authors for unpublished data.

As for the review's external validity, we focused on studies in general hospitals and high-complexity hospitals, 61.5% of which were university, academic, or teaching institutions. Since the nature of the clientele affects the prescription patterns and thus the frequency of events, high-complexity hospitals could increase the risk of ADEs.

#### Final remarks

Adverse drug events in inpatients are not unpredictable or incomprehensible accidents, but events that should be monitored and followed in order to understand where and why they occur. The literature is extensive, but highly diversified as to concepts, objectives, methods, and

techniques. Estimates of frequency vary widely, thereby demanding additional effort at in-depth and critical analysis.

The fact that a considerable share of the events are classified as avoidable and mostly related to a limited set of drug classes emphasizes importance of hospitals knowing the pattern of events that occur during hospitalization in order to orient preventive strategies.

There is an evident need for standardization of concepts and definitions for describing the harm caused by the use of medicines, as well as for the development of study protocols for ADEs. Standardized approaches would allow comparison of indicators from different hospitals and improve our understanding of the magnitude of the problem.

#### Resumo

*O objetivo foi avaliar estudos sobre a ocorrência de eventos adversos a medicamentos (EAM) em hospitais para conhecer as suas frequências e características, comparando os métodos de identificação e as definições utilizadas para caracterizá-los. A busca foi realizada no MEDLINE e identificou estudos publicados entre 2000 e 2009. Os critérios de inclusão foram estudos em população não selecionada por patologias ou medicamentos específicos e os EAM ocorridos durante a internação. Foram selecionados 29 estudos e encontradas múltiplas fontes de heterogeneidade entre eles, incluindo diferenças nas populações estudadas, nas técnicas de vigilância, nas definições de EAM e nos indicadores. A frequência de pacientes com EAM está entre 1,6% e 41,4% dos pacientes internados e as taxas entre 1,7 e 51,8 eventos/100 internações. Uma parte considerável desses eventos poderia ter sido evitada. Os resultados mostram que EAM em pacientes internados são um problema de saúde pública. Entretanto, são necessários novos estudos de monitoramento desses eventos adversos para a efetiva promoção do uso seguro dos medicamentos.*

*Monitoramento de Medicamentos; Quimioterapia; Farmacoepidemiologia*

#### Contributors

F. G. Cano participated in the project's design and elaboration, article selection, data collection, data analysis and interpretation, critical data review, and drafting and approval of the article's final version. S. Rozenfeld contributed to the project's design and elaboration, article selection, data analysis and interpretation, critical data review, and correction and approval of the article's final version.

#### Acknowledgments

We wish to thank the Graduate Studies Program in Public Health at the Sergio Arouca National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, for having supported this work.

## References

- Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2a Ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas; 1993.
- Seidl LG, Thornton GF, Smith JW, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1966; 119:299-315.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1200-5.
- Kvasz M, Allen IE, Gordon MJ, Ro EY, Estok R, Olkin I, et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients: a critique of a meta-analysis. *MedGenMed* 2000; 2:E3.
- Otero MJ, Dominguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp* 2000; 24:258-66.
- Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49:158-67.
- Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegeder I, Schneider HT, et al. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Saf* 2000; 22:161-8.
- Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De Santos ER. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 2000; 34:1373-9.
- Senst BL, Achusim LE, Genest RP, Cosentino IA, Ford CC, Little JA, et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58:1126-32.
- Baune B, Kessler V, Patris S, Descamps V, Casalino E, Quenon JL, et al. Medicinal iatrogenics in hospitals. A survey on a given day. *Presse Med* 2003; 32:683-6.
- Ramesh M, Pandit J, Parthasarathi G. Adverse drug reactions in a south Indian hospital: their severity and cost involved. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12:687-92.
- Dormann H, Neubert A, Criegee-Rieck M, Egger T, Radespiel-Tröger M, Azaz-Livshits T, et al. Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. *J Intern Med* 2004; 255:653-63.
- Forster AJ, Halil RB, Tierney MG. Pharmacist surveillance of adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61:1466-72.
- Corral-Baena S, Guerrero-Aznar MD, Beltrán-García M, Salas-Turrens J. Utilización del CMBD como herramienta para la detección de acontecimientos adversos a medicamentos. *Farm Hosp* 2004; 28:258-65.
- Weingart SN, Toth M, Eneman J, Aronson MD, Sands DZ, Ship AN, et al. Lessons from a patient partnership intervention to prevent adverse drug events. *Int J Qual Health Care* 2004; 16:499-507.
- Nebeker JR, Hoffman JM, Weir CR, Bennett CL, Hurdle JE. High rates of adverse drug events in a highly computerized hospital. *Arch Intern Med* 2005; 165:1111-6.
- Al-Tajir GK, Kelly WN. Epidemiology, comparative methods of detection, and preventability of adverse drug events. *Ann Pharmacother* 2005; 39:1169-74.
- Cohen MM, Kimmel NL, Benage MK, Cox MJ, Sanders N, Spence D, et al. Medication safety program reduces adverse drug events in a community hospital. *Qual Saf Health Care* 2005; 14:169-74.
- Mycyk MB, McDaniel MR, Fotis MA, Regalado J. Hospitalwide adverse drug events before and after limiting weekly work hours of medical residents to 80. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:1592-5.
- Camargo AL, Cardoso-Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62:143-9.
- Otero-Lopez MJ, Alonso-Hernandez P, Maderuelo-Fernandez JA, Garrido-Corro B, Dominguez-Gil A, Sanchez-Rodriguez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)* 2006; 126:81-7.
- Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart HB, Mojarad MG. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc* 2006; 13:372-7.
- Bond CA, Raehl CL. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and adverse drug reactions in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 2006; 26:735-47.
- Houglund P, Xu W, Pickard S, Masheter C, Williams SD. Performance of International Classification of Diseases, 9th revision, clinical modification codes as an adverse drug event surveillance system. *Med Care* 2006; 44:629-36.
- Lugardon S, Desboeuf K, Fernet P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Using a capture-recapture method to assess the frequency of adverse drug reactions in a French university hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:225-31.
- Davies EC, Green CE, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31:335-41.
- Tribino G, Maldonado C, Segura O, Diaz J. Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogotá. *Biomedica* 2006; 26:31-41.
- Schade CP, Hannah K, Ruddick P, Starling C, Brehm J. Improving self-reporting of adverse drug events in a West Virginia hospital. *Am J Med Qual* 2006; 21:335-41.
- Rozenfeld S. Agravos provocados por medicamentos em hospitais do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Saúde Pública* 2007; 41:108-15.



30. Sanchez-Muñoz LA, Castiella-Herrero J, Sanjuán-Portugal FJ, Naya-Manchado J, Alfaro-Alfaro MJ. Utilidad del CMBD para la detección de acontecimientos adversos por medicamentos. *An Med Interna* 2007; 24:113-9.
31. Hwang SH, Lee S, Koo HK, Kim Y. Evaluation of a computer-based adverse-drug-event monitor. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65:2265-72.
32. Pourseyed S, Fattahi F, Pourpak Z, Gholami K, Shariatpanahi SS, Moin A, et al. Adverse drug reactions in patients in an Iranian department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18:104-10.
33. Davies EC, Green CE, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One* 2009; 4:e4439.
34. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Léony-Boursier M, Bégaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:181-6.
35. Rissato MA, Romano-Lieber NS, Lieber RR. Terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar. *Cad Saúde Pública* 2008; 24:1965-75.
36. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. *JAMA* 1995; 274:29-34.
37. Resar RK, Rozich JD, Classen D. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. *Qual Saf Health Care* 2003; 12 Suppl II: ii39-45.
38. Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências farmacêuticas. Uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Editora Atheneu; 2001.
39. Thürmann PA. Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals. *Drug Saf* 2001; 24:961-8.
40. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc* 1991; 39:1093-9.
41. van den Bemt PM, Egberts AC, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, van der Pol WS, et al. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharm World Sci* 2000; 22:62-6.
42. Bégaud B, Martin K, Fourrier A, Haramburu F. Does age increase the risk of adverse drug reactions? *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54:550-2.
43. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother* 2005; 39:1161-8.
44. van Ryn M, Burke J. The effect of patient race and socio-economic status on physicians' perceptions of patients. *Soc Sci Med* 2000; 50:813-28.
45. McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ* 2006; 332:1177-81.

Submitted on 12/May/2009

Final version resubmitted on 18/Sep/2009

Approved on 23/Sep/2009

***9.2 Artigo 2 - Vigilância de eventos adversos a medicamentos em  
hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores***

Cano FG, Rozenfeld S, Oliveria DFM, Versa GLGS, Terencio JS, Caldeira LFC, Andrade LCG



**Título:** Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores

**Title:** Surveillance of adverse drug events in hospitals: implementation and performance of triggers

**Autores:** Fabíola Giordani Cano<sup>1,2</sup>. Suely Rozenfeld<sup>1</sup>. Daniela Ferreira Miyata de Oliveria<sup>2</sup>. Gelena Lucinéia Gomes da Silva Versa<sup>3</sup>. Joelma Suto Terencio<sup>3</sup>. Luciane de Fátima Caldeira<sup>2</sup>. Luiz Carlos Gonçalves de Andrade<sup>3</sup>.

**Instituições:**

1. Escola Nacional de Saúde Pública - Fundação Oswaldo Cruz/Ministério da Saúde. Rua Leopoldo Bulhões, 1480 – Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ. CEP: 21041-210.
2. Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Rua Universitária, 2069 – Bairro Jardim Universitário, Cascavel, PR. CEP: 85819-110.
3. Hospital Universitário do Oeste do Paraná. Avenida Tancredo Neves, 3224 - Bairro Santo Onofre, Cascavel, PR. CEP 85.806-470.

**Autor e endereço para correspondência:**

Fabíola Giordani Cano  
Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas - Colegiado de Farmácia  
Rua Universitária, 2069 – Bairro Jardim Universitário, Cascavel, PR. CEP: 85819-110.  
Tel: 55 45 32203156  
Fax: 55 45 32203210  
E-mail: [fgiordanicano@yahoo.com.br](mailto:fgiordanicano@yahoo.com.br)

**Apoio Financeiro:**

Este estudo contou com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Pesquisa através do Processo nº 471685/2007-0 e da bolsa de doutorado concedida à primeira autora.

## **Resumo**

Os eventos adversos a medicamentos (EAMs) são causa importante de comprometimento da qualidade da atenção ao paciente hospitalizado e, por isso, devem ser identificados e caracterizados. Para tanto, surgiram listas de rastreadores, entre elas a proposta pelo *Institute for Healthcare Improvement*. Aqui, é apresentado o processo da aplicação dos rastreadores, e o seu desempenho, em um hospital de ensino. As informações sobre os rastreadores e os EAM foram coletadas por meio de revisão retrospectiva dos prontuários de pacientes com alta hospitalar de janeiro a junho de 2008. Foram identificados 497 rastreadores em 177 prontuários, onde cada prontuário apresentou, em média, 2,33 (DP=2,7) rastreadores. Os encontrados com mais frequência foram: “antiemético” (72,1/100 prontuários), “interrupção abrupta da medicação” (70,0/100 prontuários) e “sedação excessiva, sonolência, torpor, letargia, queda e hipotensão” (34,6/100 prontuários). Os mais eficientes na captura de EAM (rendimento), isto é, aqueles que uma vez identificados sinalizaram possíveis eventos foram “antagonista de benzodiazepínico”, “antidiarréicos” e “*rash* cutâneo”. Os EAM mais encontrados foram relacionados aos rastreadores “interrupção abrupta da medicação” (8,3/100 prontuários), “antiemético” (4,6/100 prontuários) e “*rash* cutâneo” (2,1/100 prontuários). Essas considerações apontam para a utilidade do emprego da lista de rastreadores e podem contribuir para decidir sobre ajustes na sua aplicação.

## **Descritores**

Monitoramento de Medicamentos. Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos. Preparações Farmacêuticas, efeitos adversos. Hospitais. Controle de Formulários e Registros. Hospitalização

## **Abstract**

The adverse drug events (ADE) are important causes of impairment of the quality of care for inpatients and therefore should be identified and characterized. For that, there were lists of triggers, including the proposal by the Institute for Healthcare Improvement. Here, we analyze the application of these triggers in a university hospital, with cooperation of pharmacy and medicine students, field training, standardized forms and manuals. Here, we present the process of application and performance of these triggers in a teaching hospital. The information about the triggers and ADE were collected through retrospective chart review of patients discharged from January to June 2008. Four hundred ninety-seven triggers were identified in 177 charts, where each chart had on average 2.33 (SD=2.7) triggers. The found most frequently were: “antiemetic” (72.1/100 charts), “abrupt cessation of medication” (70.0/100 charts) and “over-sedation, drowsiness, numbness, lethargy, hypotension and fall” (34.6/100 charts). About effectiveness of them, the most effective in capturing ADE were “benzodiazepine antagonist”, “antidiarrheal” and “rash”, which, when identified in the charts, were related to an event. ADE most commonly found are related to the triggers “abrupt cessation of medication” (8.3/100 charts), “antiemetic” (4.6/100 charts), “rash” and “anti-allergy” (2.1/100 charts). These considerations may help to decide which triggers are more useful in every situation.

## **Descriptors**

Drug Monitoring. Adverse Drug Reaction Reporting Systems. Pharmaceutical Preparations, adverse effects. Hospitals. Forms and Records Control. Hospitalization

## **Introdução**

Os eventos adversos a medicamentos (EAMs) estão entre as causas mais frequentes de problemas ocorridos durante o processo de cuidado no ambiente hospitalar<sup>1,2</sup>. Estima-se que 14,8% a 59% deles poderiam ser evitados<sup>3</sup>. Assim, sua identificação durante a internação hospitalar é fundamental para auxiliar o desenvolvimento de estratégias de aprimoramento da qualidade da atenção à saúde.

Um dos métodos mais usados para identificar EAM no ambiente hospitalar é a notificação voluntária, cuja principal limitação é a subnotificação dos casos. Estima-se que o método detecte apenas um em cada vinte eventos ocorridos<sup>4</sup>. Por isso, surgiram outras abordagens visando conferir maior eficiência na identificação dos EAM e aumento da segurança do paciente. Além disso, a associação de técnicas de identificação de EAM é prática comum e recomendada por vários autores<sup>5,6</sup>.

A revisão retrospectiva de prontuários é outra abordagem para identificar EAM, entretanto tem o inconveniente de demandar, em excesso, tempo e recursos humanos<sup>7</sup>. Como estratégia a ser massificada, pode não ser viável para monitorar a prática assistencial<sup>8</sup>.

O *Institute for Healthcare Improvement (IHI)* desenvolveu um método alternativo à revisão tradicional de prontuários, que emprega 19 rastreadores, incluindo medicamentos, parâmetros laboratoriais e informações sobre o cuidado e a evolução clínica do paciente<sup>9</sup>. Os rastreadores de EAM foram empregados em investigações no Brasil<sup>10,11</sup>, na Europa<sup>8</sup> e incorporados em ações de monitoramento nos Estados Unidos<sup>12,13</sup>. O objetivo do artigo é oferecer elementos para o emprego de rastreadores na vigilância dos eventos adversos a medicamentos em hospitais, apresentando o processo de aplicação de uma lista de rastreadores, assim como o desempenho de cada um deles, em um hospital público geral.

## **Método**

Aplicou-se técnica de revisão retrospectiva, a uma amostra de prontuários, usando uma lista de rastreadores, previamente testada<sup>9</sup> (Quadro 1). Estudantes de medicina e de farmácia, e profissionais de saúde, foram treinados para a extração de informações, usando instrumentos padronizados, e manual contendo instruções de preenchimento, definições relevantes e orientações para avaliar a ocorrência de EAM. A seguir, precedeu-se a ajustes na lista de rastreadores, considerando a viabilidade e a adequação dos mesmos à realidade local. Os ajustes foram efetuados por equipe multiprofissional, composta por um médico

clínico, duas enfermeiras e três farmacêuticas, supervisionada por uma médica com formação em saúde pública.

A revisão dos prontuários desenvolveu-se nas seguintes etapas:

1 - Identificação dos rastreadores: os prontuários foram revisados por estudantes de graduação de farmácia e de medicina, do quarto ou do quinto ano, para a busca de rastreadores, iniciando-se pelos parâmetros laboratoriais presentes nos laudos. Os medicamentos foram identificados nas folhas de prescrição, e os demais rastreadores nos registros das equipes médica e de enfermagem. Essa ordem é a recomendada pelo *IHI*<sup>9</sup>.

2 - Identificação dos EAMs: os prontuários com rastreadores foram reavaliados, de modo independente, por um enfermeiro e um farmacêutico, para verificar a presença de um possível EAM.

3 - Reunião de consenso: os prontuários dos pacientes com possíveis EAM foram submetidos à discussão, em reunião com os membros da equipe multiprofissional de avaliação. Nessa etapa, foram discutidas as divergências em relação à ocorrência de EAMs, e suas classificações quanto à causalidade e ao grau do dano, até chegar ao consenso.

**Definição de EAM** - Qualquer dano, grave ou leve, causado pelo uso de um medicamento com finalidade terapêutica. Essa definição engloba reações adversas a medicamentos e erros de medicação<sup>14</sup>.

**Local do estudo e população** - O estudo foi desenvolvido num hospital de ensino localizado da região Oeste do Estado do Paraná. O hospital possui 173 leitos para atendimentos de nível secundário e terciário exclusivos do SUS, com diversas especialidades clínicas e cirúrgicas. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética local (Parecer 039/2009-CEP).

A população incluída foi de pacientes com 15 anos ou mais de idade, com alta hospitalar em seis meses consecutivos. Excluíram-se as internações obstétricas, as com duração de até 48 horas ou de paciente com internação prévia e/ou intercalada em unidade de terapia intensiva ou de pronto atendimento. O método foi testado em uma amostra piloto de 10 prontuários, e posteriormente aplicado a uma amostra aleatória simples de 240 prontuários de pacientes com alta hospitalar entre janeiro e junho de 2008, pertencente à base de dados de um estudo sobre EAM.

**Extração de informações e variáveis** - A extração de informações dos prontuários foi realizada com coleta e avaliação duplicadas nas diversas etapas, e com registro de todos os medicamentos prescritos/usados, em Ficha de Coleta de Medicamentos (Figura 1). Nela, cada medicamento foi adicionado a uma linha, e cada dia de internação a uma coluna. As células foram preenchidas de acordo com a condição do medicamento, ou seja, se uma vez prescrito ele foi usado ou não.

As variáveis extraídas do prontuário foram referentes às características demográficas, sociais e de saúde do paciente, assim como da internação. No primeiro grupo estão: sexo (feminino, masculino), raça/cor da pele (branco, negro, pardo, outro), ocupação, idade (em anos de vida), diagnósticos principal e secundários e co-morbidades registradas. No segundo grupo estão: caráter da internação (urgência/emergência, eletiva), resultado do cuidado (alta hospitalar, transferência, óbito), internação em UTI (sim, não), tipo de atendimento (cirúrgico, clínico, ambos), duração e custo da internação.

**Análises.** A probabilidade de associação entre o uso de medicamentos e o evento adverso foi definida a partir das informações da literatura especializada e das seguintes questões:

- O evento pode estar associado ao medicamento suspeito, considerando-se as suas propriedades?
- O evento pode estar associado ao medicamento suspeito, considerando-se a condição clínica do paciente?
- O evento pode estar associado ao medicamento suspeito, considerando-se a relação temporal entre sua utilização e o evento?

Os eventos adversos foram classificados quanto à causalidade em definido, provável, possível e duvidoso, segundo o Algoritmo de Naranjo<sup>15</sup>, e quanto ao grau de dano, segundo o critério do *IHI*<sup>9</sup> (Figura 2).

O desempenho dos rastreadores, e sua capacidade de captar eventos adversos aos medicamentos, foram analisados em três componentes. O primeiro deles foi calculado dividindo o número de registros de cada rastreador pelo total de prontuários avaliados, multiplicado por 100 (1); o segundo, dividindo o número de EAM identificados pelos rastreadores pelo total de prontuários avaliados, multiplicado por 100 (2); o terceiro, foi calculado dividindo-se (2) por (1), multiplicado por 100. Esse último é uma proporção que define o rendimento do rastreador e expressa, em valores relativos, o potencial de cada um deles para identificar EAM.

Os dados coletados foram digitados em um banco desenvolvido no programa Epidata 3.0<sup>16</sup>, em duplicata, de forma independente. As divergências, identificadas pelo relatório de validação, foram revistas e resolvidos pela primeira autora do artigo.

## **Resultados e discussão**

**Aplicação dos rastreadores.** Os rastreadores propostos pelo *IHI*<sup>9</sup> e ajustados à realidade local são apresentados na tabela 2. A seguir, estão apresentadas considerações julgadas relevantes sobre o processo de ajuste e aplicação dos mesmos.

Entre os rastreadores relacionados aos medicamentos, alguns deles sofreram acréscimos para esclarecimentos, mais do que ajustes. Aos antieméticos e antidiarréicos adicionaram-se os nomes dos fármacos da lista padronizada no Hospital (bromoprida, metoclopramida, ondansetrona, e loperamida, respectivamente). Para os rastreadores “flumazenil” e “naloxona”, adotaram-se, respectivamente, as terminologias antagonistas dos benzodiazepínicos e antagonistas dos opióides. Quanto à “difenidramina”, que pode indicar a ocorrência de reação alérgica relacionada ao uso de medicamentos, foi substituída por “antialérgicos”, acrescentados os nomes dos fármacos padronizados (dexclorfeniramina, loratadina, prometazina, adrenalina). O mesmo ocorreu com o rastreador “vitamina K”, que pode sinalizar danos relacionados a sangramento devido ao uso de medicamentos; ele foi substituído por “coagulantes”, uma vez que, no hospital, a protamina também é padronizada. O rastreador “poliestireno de sódio” pode identificar casos nos quais a hipercalemia grave pode ser relacionada ao uso de fármacos, tais como inibidores da enzima conversora de angiotensina, glicosídeos cardíacos, diuréticos poupadores de potássio ou antiinflamatórios não esteroidais; ele foi substituído por “resina de troca iônica”, e acrescentado poliestirenosulfonato de cálcio.

O rastreador “interrupção abrupta da medicação” foi considerado presente mediante o registro, em prontuário, da palavra “suspensão”, ou quando o medicamento fosse suspenso sem causa descrita. Não foram considerados casos de suspensão abrupta: mudança de dose, da via de administração ou do número de doses/dias; medicamento prescrito “se necessário” ou a critério médico e não administrado; final de tratamento, por exemplo, com terapia ou profilaxia antimicrobiana; razões administrativas, como falta do medicamento na farmácia ou ausência de registro por alguns dias. Com relação à mudança de dose ou da via de administração, é preciso ressaltar que a exclusão pode diminuir a especificidade do rastreador, pois pode haver casos em que essas condições estão

associadas à EAM. Entretanto, esse evento pode ser captado por outro rastreador. A “interrupção abrupta da medicação” foi o rastreador mais problemático, com o maior número de divergências entre os revisores, pois sua avaliação implica julgamento. É preciso identificar o motivo pelo qual a medicação foi descontinuada e/ou substituída, informação nem sempre disponível no prontuário.

Quanto aos resultados de exames laboratoriais, a alteração mais relevante foi no rastreador “níveis de digoxina”, uma vez que, no hospital, tal exame não é realizado de rotina. Sendo assim, ele foi alterado para “uso de digoxina” associado às manifestações clínicas de intoxicação por esse fármaco.

A “elevação da creatinina sérica” foi mantida, e estabeleceu-se que seria considerado rastreador positivo sempre que houvesse duas aferições consecutivas de creatinina, com aumento de 0,5mg/dL entre elas, independente de os valores estarem dentro dos níveis considerados normais<sup>17</sup>.

Os parâmetros dos exames laboratoriais para os rastreadores glicemia (<50mg/dL), tempo de tromboplastina parcial ativada (KPTT>100 segundos), razão normalizada internacional (RNI>6), leucócitos (<3.000) e plaquetas (<50.000) foram mantidos. Entende-se que valores como os propostos talvez sejam pouco sensíveis para rastrear EAM, pois valores menos extremos podem estar associados à ocorrência dos eventos adversos. Entretanto, eles foram mantidos porque sinalizam a ocorrência de danos graves que poderiam ter sido interceptados antes de atingidos tais valores.

Ao rastreador “sedação excessiva, letargia, queda e hipotensão”, foram adicionados os termos sonolência e torpor, mais usados no local do estudo. Nesse momento, houve dois desafios. O primeiro, referente ao uso indiscriminado da palavra sonolência nos prontuários. Padronizou-se que sonolência só seria considerada rastreador se estivesse registrada no prontuário em, pelo menos, dois momentos distintos num período de 24 horas. O segundo desafio foi quanto à “hipotensão”. Padronizou-se que “hipotensão” seria rastreador sempre que houvesse registro no prontuário da palavra “hipotensão” ou de valores de pressão arterial iguais ou inferiores a 90/60mmHg, acrescidos de algum sinal ou sintoma.

Em relação ao rastreador “*rash* cutâneo”, manteve-se o termo em inglês, amplamente usado entre nós, embora nem sempre ele seja registrado como tal nos prontuários. Assim, padronizou-se que o registro de erupção cutânea seria considerado rastreador positivo (presença de “*rash* cutâneo”), o que reduziria os falsos negativos. Por outro lado, a leitura sistemática dos prontuários, implícita no processo de rastreamento,



permitiria identificar patologias cutâneas diagnosticadas, e evitaria confundí-las com rastreadores ou com eventos adversos, reduzindo desta forma os falsos positivos. Acredita-se, com isso, ter melhorado a validade da informação.

Assim, foram empregados 19 rastreadores para a detecção de EAM, dos quais oito relacionados à medicação, sete aos exames laboratoriais, três à evolução dos pacientes e um, simultaneamente, relacionado à medicação e à evolução clínica do paciente.

**Desempenho dos rastreadores.** Foram identificados 497 rastreadores em 177 prontuários. A média foi 2,33 (DP=2,7), por prontuário, sendo que 62,9% deles possuíam entre 1 e 4 (Tabela 1).

A tabela 2 mostra o desempenho de cada um dos rastreadores. Inicialmente, o número de rastreadores, por tipo, a cada 100 prontuários, deve ser examinado, já que expressa a carga de trabalho a ser incorporada no processo de identificação de EAM, pois quanto maior o número de prontuários com rastreadores, maior o número daqueles que serão avaliados quanto à presença de eventos. Os mais encontrados na amostra foram: “antieméticos” (72,1/100 prontuários), “interrupção abrupta da medicação” (70,0/100 prontuários) e “sedação excessiva, sonolência, torpor, letargia, queda, hipotensão” (34,6/100 prontuários). Vale ressaltar que as dificuldades envolvidas na identificação de rastreadores dependem da natureza de cada um deles. Observa-se que, identificar o uso de antieméticos é tarefa simples, ainda que as prescrições sejam manuais e não eletrônicas. Entretanto, os outros dois (interrupção abrupta e sedação) envolvem complexidade, julgamento e definições adicionais.

Ainda na tabela 2, observa-se o número de EAM - captados pelos rastreadores, um a um - por 100 prontuários. Esse indicador expressa a capacidade de cada rastreador identificar, ou não, EAM. Nesse sentido, 12/19 rastreadores levaram a possíveis EAM, o que traduz, em certa medida, a utilidade do método em seu conjunto; é possível que os outros sete (antagonista de opióide, resina de troca iônica, exame positivo para *C. difficile* nas fezes, RNI > 6 leucócitos < 3.000 e uso de digoxina + sintomas, transferência para nível de cuidado mais complexo) fossem pistas úteis em amostras maiores. O tamanho amostral (n=240) foi calculado levando em conta, apenas, a incidência global de eventos. Entretanto, outros elementos devem ser considerados. A ausência de uso do antagonista de opióide pode ser causada por: dificuldade para diagnosticar intoxicações por opióides; ou, contrariamente, tanto o diagnóstico como a intervenção serem tempestivos, prescindindo do uso de antagonistas. Quanto à ausência de intoxicação digitalica, supõe-se que o

controle do uso de digoxina em pacientes internados esteja sendo efetuada de modo adequado.

Os rastreadores que identificaram número mais elevado de eventos foram: “interrupção abrupta da medicação” (8,3/100 prontuários), “antiemético” (4,6/100 prontuários), “*rash* cutâneo” (2,1/100 prontuários), “antialérgicos” (1,7/100 prontuários) e “sedação excessiva, sonolência, torpor, letargia, queda, hipotensão” (1,7/100 prontuários). Tais valores são os esperados, já que estão relacionados aos rastreadores mais encontrados. Outro ponto a considerar é o fato de o grau de dano associado aos eventos captados pelos rastreadores ser distinto; por exemplo, náuseas e vômitos, via de regra, podem ser considerados eventos de baixa gravidade, ao passo que colite pseudomembranosa, identificada pela suspensão de uso de antimicrobianos, pode ser considerado evento de gravidade moderada. Observou-se que 4/20 EAM sinalizados por “interrupção abrupta da medicação” foram considerados com grau de dano mais elevado (F e H. Ver Figura 2). Apesar da dificuldade para avaliar se a interrupção de uma medicação está, ou não, relacionada a ajustes de posologia, suspensão prevista ou de ordem administrativa, esse rastreador é útil, já que permite identificar maior número de eventos e de gravidade diversificada. Por outro lado, 11/11 EAM sinalizados pelo uso de “antieméticos” foram classificados com grau de dano menor (E. Ver Figura 2).

Na tabela 2 é apresentado o rendimento dos rastreadores, medida que expressa o potencial relativo de cada rastreador, comparado aos demais, para identificar eventos. Considerando esse aspecto, podemos identificar três grupos de rastreadores.

O primeiro é constituído por aqueles com melhor rendimento: “antagonista de benzodiazepínico”, “antidiarréicos” e “*rash* cutâneo” que, em 100% dos casos sinalizaram um possível EAM (Tabela 2), sendo, portanto, sensíveis para identificar eventos, embora apresentem frequência absoluta baixa. No caso dos dois primeiros, os eventos foram considerados com grau dano mais elevado (H e F, respectivamente. Ver Figura 2) e, no terceiro, com grau de dano menor (E. Ver Figura 2). Os eventos considerados graves foram intoxicação por midazolam, com necessidade de medicação de resgate, e diarreia intensa, com administração de loperamida e interrupção do antimicrobiano sultamicina. Já os eventos de menor grau de dano, relacionados com o rastreador “*rash* cutâneo”, foram cinco casos de erupções cutâneas do tipo alérgico e quatro reações locais pós administração de ranitidina.

No segundo grupo encontram-se rastreadores com rendimento intermediário: “KPTT>100 segundos” (66,7%), “antialérgicos” (57,1%), “plaquetas<50.000” e

“glicemia<50mg/dL” (33,3%), com sensibilidade entre 30% e 70% para captar eventos, embora com frequência absoluta abaixo de 2,1 rastreadores por 100 prontuários. O KPTT e os antialérgicos identificaram eventos com grau de dano menor (E. Ver Figura 2) e a contagem de plaquetas e os níveis séricos de glicose com grau de dano mais elevado (F e H, respectivamente. Ver Figura 2). Em um dos casos de plaquetopenia foi identificada com presença de melena. Já o evento de maior gravidade, foi um caso de hipoglicemia grave e prolongada, com duração aproximada de seis horas.

No terceiro grupo de rastreadores estão os que apresentam rendimento abaixo de 30%. São eles: “coagulantes” (12,5%), “interrupção abrupta da medicação” (11,9%), “elevação da creatinina sérica” (6,7%), “antiemético” (6,4%) e “sedação excessiva, sonolência, torpor, letargia, queda, hipotensão” (4,9%). Destacam-se algumas características, entre elas, a fato de o uso de coagulantes ter permitido identificar um EAM com grau de dano elevado, onde o paciente apresentou hemorragia. (H. Ver Figura 2). Além disso, a interrupção da medicação e o uso de antiemético permitiram captar mais eventos, 13 e 11 EAMs, respectivamente, já que são os rastreadores encontrados com maior frequência.

Há autores<sup>18</sup> que, ao calcular a proporção de EAM identificados por cada um dos rastreadores, denominam o resultado de valor preditivo positivo (VPP). Entretanto, o conceito pareceria mais apropriado caso os resultados alcançados na identificação de EAM por rastreador fossem confrontados com aqueles alcançados com outros métodos, por exemplo, testes laboratoriais ou auditorias de prontuários.

**Virtudes e limitações.** Como virtudes do processo empregado destacam-se: seleção dos prontuários por amostra aleatória simples; extração de informações duplicada; incorporação de acadêmicos na coleta de dados; coleta padronizada dos medicamentos prescritos/usados, dia a dia, durante o período de internação.

De acordo com o *IHI*<sup>9</sup> (2004) uma amostra aleatória mensal de 20 prontuários é suficiente para o monitoramento. Nesse estudo, optou-se pelo uso de amostra aleatória simples mensal, que por ser um plano de amostragem estatisticamente representativo, permite fazer inferências sobre a população de pacientes hospitalizados.

Todas as etapas de extração e análise de rastreadores e de EAM foram efetuadas em duplicata. Tal procedimento não teve como objetivo análise de confiabilidade, e sim a complementariedade das informações extraídas. Esse procedimento foi importante para contornar a subjetividade nas várias etapas. Deu suporte a essa opção o fato de que, para

identificação de eventos adversos por revisão retrospectiva de prontuários, a concordância inter-avaliadores entre pares de médicos é considerada baixa, com um Kappa de 0,25 (IC: 0,05-0,45)<sup>19</sup>.

No presente estudo, a identificação dos rastreadores foi realizada por acadêmicos dos cursos de farmácia e de medicina, o que possibilitou otimização do tempo dos profissionais e contribuiu para a formação dos alunos.

O emprego da Ficha de Coleta de Medicamentos (Figura 1) permitiu visualizar, de forma sintética, todos os medicamentos usados pelo paciente durante a internação, dispostos de modo a favorecer a análise da temporalidade, tanto para a avaliação do EAM quanto para a determinação de rastreadores, em especial a "suspensão abrupta de medicamentos". Assim, se supõe ter aumentado a validade das informações sobre as exposições aos fármacos.

A identificação inicial dos rastreadores é uma etapa mais objetiva do método, que, inclusive, pode ser feita de forma automatizada<sup>20</sup>. O monitoramento computadorizado de EAMs é uma técnica promissora. O uso de programas computadorizados, com rastreadores para identificação de eventos, foi o ponto de partida para o desenvolvimento da ferramenta de monitoramento do *IHI*<sup>12</sup>. Entretanto, esse método pode implicar em altos custos, e ter prontuário digitalizado como requisito<sup>13</sup>. Alguns hospitais brasileiros possuem o prontuário eletrônico, útil para o exame preliminar dos rastreadores. A informatização da prescrição e dos exames laboratoriais pode ser um passo importante para tornar a técnica mais custo-efetiva e as informações mais válidas. Além disso, o tempo economizado seria empregado de modo mais útil para a investigação de rastreadores de maior complexidade. Por exemplo, a "suspensão abrupta de medicamentos" cuja análise pode ser inviável para ser efetuada de forma eletrônica.

A escassa disponibilidade de tempo dos profissionais envolvidos na avaliação dos prontuários, especialmente para encontrar um horário comum para a reunião de consenso, sugere que se deva buscar alternativas para coleta automática de parte dos rastreadores.

Um dos problemas identificados, comum a todos os estudos de natureza retrospectiva, foi a baixa qualidade dos registros nos prontuários dos pacientes, especialmente em relação à legibilidade, ao uso de abreviaturas e à insuficiência das informações sobre a evolução médica. Essa é uma limitação que ocorre especialmente em relação à documentação dos EAMs, o que pode dificultar a sua caracterização<sup>7</sup>. O resultado são estimativas menores e menos válidas. Apesar disso, o consenso dos especialistas considerou que a qualidade dos registros do hospital estudado é compatível

com o monitoramento de EAM por rastreadores, e que a técnica é útil para reconhecer problemas no processo de uso dos medicamentos.

O *IHI*<sup>9</sup> (2004) indica a necessidade de 20 minutos, em média, para um prontuário ser revisado. Entretanto, neste estudo, a revisão ultrapassou esse tempo. Uma das explicações é o fato de que, embora os prontuários analisados apresentassem um ordenamento (exames laboratoriais, prescrições e evolução de enfermagem e médica), em muitos casos, essas seções não se apresentavam na ordem cronológica dos acontecimentos, dificultando a análise.

A identificação da associação entre uso de medicamento e o EAM (causalidade) foi ponto crítico do processo, principalmente pela dificuldade em distinguir possíveis EAMs das complicações, ou da evolução, da própria doença. Entretanto, a reunião de consenso foi decisiva, pois nela, os distintos profissionais, médico, farmacêutico e enfermeiro, apresentaram diferentes visões sobre cada situação, contribuindo para o estabelecimento da causalidade. Isso reforça a importância das comissões de farmacovigilância dentro do ambiente hospitalar, que podem ser articuladas para participar da implementação da técnica dos rastreadores.

A proposta do *IHI*<sup>9</sup> (2004) não inclui a aplicação de algoritmos ou de tabelas de decisão. O objetivo da avaliação de causalidade é estabelecer uma probabilidade para a suspeita de que um determinado fármaco é responsável por um evento adverso. A avaliação de causalidade mais comumente usada em hospitais é o algoritmo de Naranjo<sup>15</sup>, aqui aplicado e originalmente proposto para determinação de causalidade de reações adversas a medicamentos (Quadro 2). Ele contribui para reduzir a subjetividade no julgamento e leva em conta, entre outros elementos, a literatura científica, a temporalidade, a história do paciente e as co-morbidades.

A gravidade do paciente pode confundir a análise da associação entre o uso de medicamentos e a ocorrência de EAM. Na tentativa de emprego da gravidade como variável de ajuste, foram extraídas do prontuário informações sobre patologias pré-existentes ou diagnosticadas na internação. O Índice de Charlson<sup>21</sup>, método para classificação de gravidade usando dados de co-morbidades, vem sendo aplicado para o ajuste de risco e foi demonstrada sua associação com a ocorrência de EAMs em pacientes ambulatoriais, com idade igual ou superior a 65 anos<sup>22</sup>. O referido índice foi validado para nossa realidade em um estudo que o aplicou a um banco de dados nacional<sup>23</sup>. A determinação do Índice de Charlson não é condição indispensável para a aplicação da técnica, entretanto é uma alternativa possível para o ajuste de risco.

## **Considerações finais**

Os EAMs ocorridos no ambiente hospitalar são um problema reconhecido internacionalmente, daí a importância de identificá-los e monitorá-los com o objetivo de reduzir a sua ocorrência.

O objetivo primordial da ferramenta proposta pelo *IHI* é monitorar a qualidade da atenção ao paciente, por meio da vigilância dos eventos adversos, do acompanhamento das estimativas ao longo do tempo, e do efeito da implantação das intervenções para reduzir os danos provocados pelos medicamentos, em cada unidade assistencial.

Embora os rastreadores não sejam apropriados para comparar diferentes unidades, a técnica permite situar cada uma delas no conjunto da rede. Assim, seria recomendável a implantação da lista de rastreadores na rede hospitalar nacional que, aliada a outras técnicas de farmacovigilância, tais como, a notificação espontânea, fomentaria o uso racional de medicamentos. No Brasil, não há um amplo diagnóstico sobre o problema de EAM em hospitais; a aplicação da lista permitiria revelar diferenças e semelhantes entre os problemas encontrados nas diferentes unidades, o que complementaria os resultados de estudos epidemiológicos voltados ao cálculo de estimativas de prevalência e incidência, úteis para traçar perfis de morbidade associada ao uso de fármacos.

Finalmente, para o futuro, recomenda-se cuidado especial no processo de ajustes e adaptações dos rastreadores às condições locais. É importante, também, desenvolver, aprimorar e aplicar a ferramenta em outros contextos, tais como hospitais de especialidades, em unidades pediátricas e de terapia intensiva.

## **Agradecimentos**

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/ Fundação Oswaldo Cruz, onde a primeira autora desenvolveu o estudo para obtenção do título de Doutora. Ao Dr. Cosme M.F.F. Passos da Silva pelo apoio na seleção da amostra. Ao Dr. Evandro da Silva Coutinho pela leitura crítica do texto, na oficina de trabalho sobre publicação de artigos científicos, organizada pelos programas de pós-graduação stricto-sensu da ENSP e do IFF. À Dra Claudia M. R. Travassos e ao Dr Adriano Max Moreira Reis pela leitura crítica e sugestões para o texto final. Aos acadêmicos Caroline de Almeida, João Gabriel Nakka Strauch, Marlon Thiago Pereira e Michelen Critina Tonete pela colaboração na etapa de coleta de dados. Ao CNPq pelo apoio financeiro (Processo nº 471685/2007-0) e pela bolsa de doutorado concedida à primeira autora.

Quadro 1 – Rastreadores propostos pelo *Institute of Healthcare Improvement (IHI)*, 2004<sup>9</sup>.

<b>Relação dos rastreadores</b>
Difenitramina
Vitamina K
Flumazenil
Antiemético (droperidol, ondansetrona, prometazina, hidroxizina, trimetobenzamida, proclorperazina ou metoclopramida)
Naloxona
Antidiarréicos
Poliestireno de sódio
Glicose < 50
Exame positivo para <i>C. difficile</i> nas fezes
Tempo de tromboplastina parcialmente ativada (PTT) > 100 segundos
Razão Normalizada Internacional (IRN) > 6
Contagem de glóbulos brancos < 3.000
Contagem de plaquetas < 50.000
Níveis de digoxina > 2ng/mL
Elevação da creatinina sérica
Sedação excessiva, letargia, queda
<i>Rash</i>
Interrupção abrupta da medicação
Transferência para nível de cuidado mais complexo

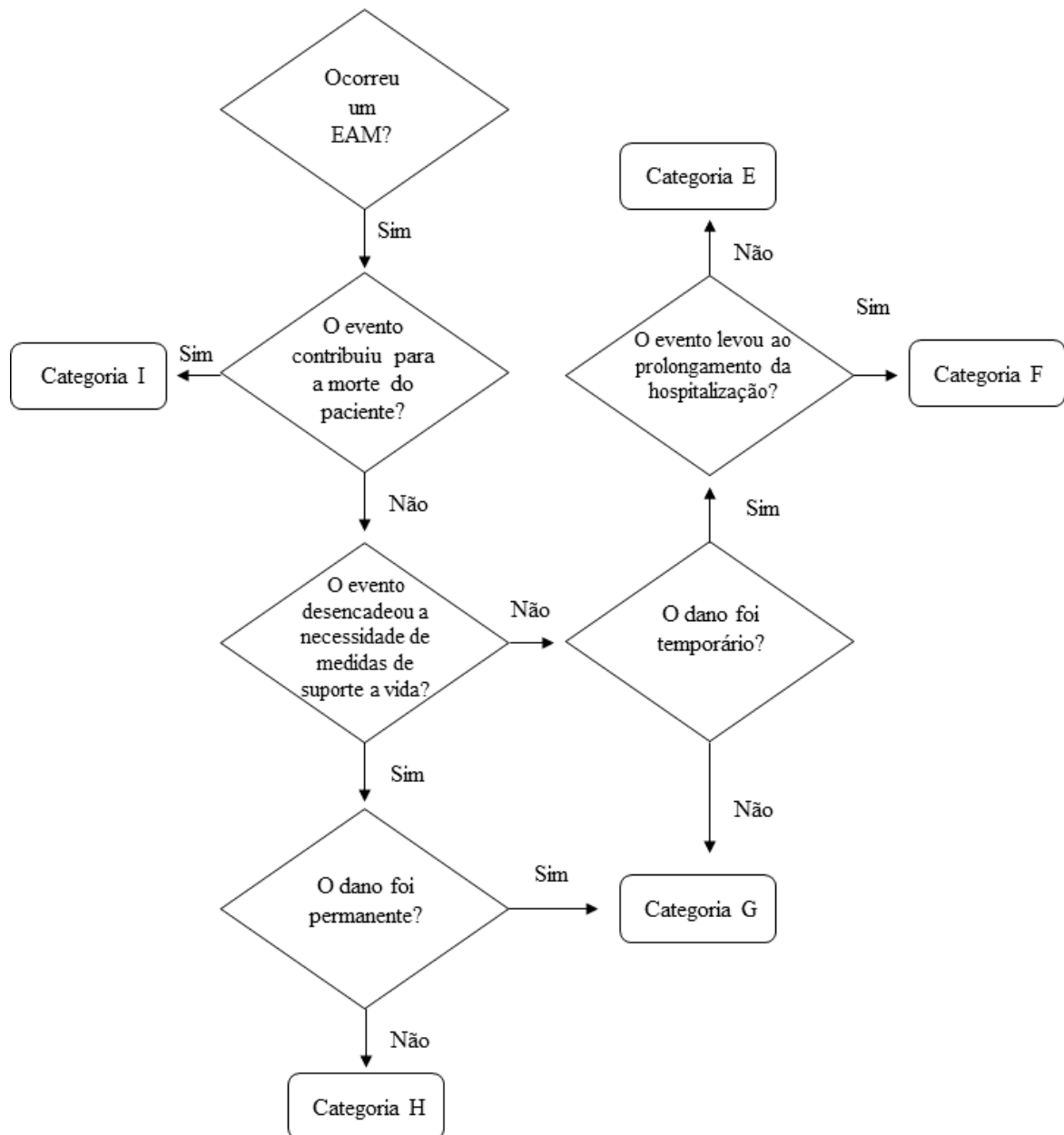
Figura 1 – Esquema representativo da Ficha de Coleta de Medicamentos (FCM).

Número do prontuário: 0000000					Observações:			
Data da internação: 10/06/2000								
Data da saída: 14/06/2000								
Medicamento	Dias							
	10	11	12	13	14			
Metoclopramida	S	S	S	S	NA			
Dipirona	N	S	NP	NP	NP			
Ranitidina		NH	S	S	NA			

S - medicamento prescrito e administrado; N - medicamento prescrito se necessário e não administrado; NH - Medicamento prescrito, mas não há na farmácia; NA - Medicamento prescrito e não administrado (razão desconhecida); NP - Medicamento prescrito que deixou de sê-lo



Figura 2 - Fluxograma modificado para estabelecimento do grau de dano do Evento Adverso a Medicamento (EAM).



NCCMERP *Index for Categorizing Medication Errors*  
*Algorithm modificado*

Tabela 1 – Distribuição dos rastreadores, segundo número de rastreadores encontrados, em hospital de ensino do oeste do Paraná, 2008.

<b>Número de rastreador</b>	<b>Número de prontuários</b>	<b>Proporção (%)</b>
0	63	26,3
1-4	151	62,9
5-10	21	8,8
11-25	5	2,1

Tabela 2 – Frequência de rastreadores (R) e de eventos adversos a medicamentos (EAM) por 100 prontuários\* e rendimento de cada rastreador, em hospital de ensino do oeste do Paraná, 2008.

<b>Lista de rastreador</b>	<b>R por 100 prontuários (1)</b>	<b>EAM por 100 prontuários (2)</b>	<b>Rendimento relativo do rastreador (3)=(2)/(1)x100</b>
Antialérgicos (dexclorfeniramina, loratadina, prometazina e epinefrina)	2,9	1,7	57,1
Coagulantes (vitamina K1 e protamina)	3,3	0,4	12,5
Antagonista de benzodiazepínico (flumazenil)	0,4	0,4	100,0
Antiemético (bromoprida, metoclopramida e ondansetrona)	72,1	4,6	6,4
Antagonista de opióide (naloxona)	0,0	0,0	0,0
Antidiarréicos (loperamida)	0,4	0,4	100,0
Resina de troca iônica (poliestirenosulfonato cálcio)	0,0	0,0	-
Glicemia < 50 mg/dL	1,3	0,4	33,3
Exame positivo para <i>C. difficile</i> nas fezes	0,0	0,0	-
KPTT > 100 segundos	1,3	0,8	66,7
RNI > 6	0,4	0,0	0,0
Leucócitos < 3.000	2,1	0,0	0,0
Plaquetas < 50.000	2,1	0,8	40,0
Uso de digoxina e arritmia, bradicardia, náuseas, vômito, anorexia ou alterações visuais	0,0	0,0	-
Elevação da creatinina sérica	6,3	0,4	6,7
Sedação excessiva, sonolência, torpor, letargia, queda, hipotensão	34,6	1,7	4,9
<i>Rash</i> cutâneo	2,1	2,1	100,0
Interrupção abrupta da medicação	70,0	8,3	11,9
Transferência para nível de cuidado mais complexo	7,9	0,0	0,0

\*número de prontuários = 240

Quadro 2 – Perguntas usadas para determinação de causalidade dos EAM e escores de classificação, algoritmo de Naranjo (1981)\*.

<b>Crítérios para a definição da relação causal</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Não sabe</b>
Existem relatos conclusivos sobre este evento?	+1	0	0
O evento adverso apareceu após a administração do medicamento suspeito?	+2	-1	0
O evento desapareceu quando o medicamento suspeito foi descontinuado ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
O evento reapareceu quando o medicamento foi readministrado?	+2	-1	0
Existem causas alternativas (outras que não o medicamento) que poderiam, por si só, ser causadoras do evento?	-1	+2	0
O evento reaparece quando um placebo foi administrado?	-1	+1	0
O medicamento foi detectado no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0
O evento foi mais grave com o aumento da dose ou torna-se menos grave com a redução da dose?	+1	0	0
O paciente tem história de evento semelhante para o mesmo medicamento, ou outro similar, em alguma exposição prévia?	+1	0	0
O evento adverso foi confirmado por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0
<b>TOTAL</b>			

<b>Somatório</b>	<b>Categoria</b>
Maior ou igual a 9	Definida
Entre 5 e 8	Provável
Entre 1 e 4	Possível
Menor ou igual a 0	Duvidosa

\*No presente estudo, o termo reações adversas, originalmente proposto no algoritmo, foi substituído por evento adverso.

## Referências

1. Baker GR, Norton PG, Flintoft V, Blais R, Brown A, Cox J, Etchells E, Ghali WA, Hébert P, Majumdar SR, O'Beirne M, Palacios-Derflingher L, Reid RJ, Sheps S, Tamblyn R. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ*. 2004;170(11):1678-86.
2. Mendes W, Martins M, Rozenfeld S, Travassos C. The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. *Int J Qual Health Care*. 2009;21(4):279-84.
3. Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Cad Saude Publica*. 2009;25 Suppl 3:S360-72.
4. Romero AV, Malone DC. Accuracy of adverse-drug-event reports collected using an automated dispensing system. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(13):1375-80.
5. Al-Tajir GK, Kelly WN. Epidemiology, comparative methods of detection, and preventability of adverse drug events. *Ann Pharmacother*. 2005;39(7-8):1169-74.
6. Otero-López MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernandez JA, Garrido-Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez-Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(3):81-7.
7. Otero MJ, Dominguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patologia emergente. *Farm Hosp*. 2000;24(4):258-66.
8. Franklin BD, Birch S, Schachter M, Barber N. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: a pilot study. *Int J Pharm Pract*. 2010;18(5):305-11.
9. Institute for Healthcare Improvement (IHI). Trigger tool for measuring adverse drug events. 2004 [acesso em 07/12/2010]. Disponível em: [http://www.ihl.org/NR/rdonlyres/8D970CE4-BF8C-4F35-9BC1-51358FC8B43F/2222/TriggerToolforMeasuringAdverseDrugEvents\\_Corrected1.pdf](http://www.ihl.org/NR/rdonlyres/8D970CE4-BF8C-4F35-9BC1-51358FC8B43F/2222/TriggerToolforMeasuringAdverseDrugEvents_Corrected1.pdf).
10. Roque HE, Melo ECP. Adaptação dos critérios de avaliação de eventos adversos a medicamentos para uso em um hospital público no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(4):607-19.
11. Rozenfeld S, Chaves SM, Reis LG, Martins M, Travassos C, Mendes W, Esteves DP, César FG, Almeida RL, Oliveira SS, Silva CM, Massafra RC. Adverse effects from drugs in a public hospital: pilot study. *Rev Saude Publica*. 2009;43(5):887-90

12. Resar RK, Rozich JD, Classen D. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(Suppl 2):ii39-45.
13. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(3):194-200.
14. Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care (SP-SQS). Expert group on safe medication practices. Glossary of terms related to patient and medication safety. World Health Organization, 2005 [acesso 07/01/2011]. Disponível em: <[http://www.who.int/patientsafety/highlights/COE\\_patient\\_and\\_medication\\_safety\\_gl.pdf](http://www.who.int/patientsafety/highlights/COE_patient_and_medication_safety_gl.pdf)>.
15. 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;30(2):239-45.
16. Lauritsen JM. (Ed.) EpiData Data Entry, Data Management and basic Statistical Analysis System. Odense Denmark, EpiData Association, 2000-2008 [acesso em 12/06/2010]. Disponível em: <http://www.epidata.dk>.
17. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
18. Handler SM, Altman RL, Perera S, Hanlon JT, Studenski SA, Bost JE, Saul MI, Fridsma DB. A systematic review of the performance characteristics of clinical event monitor signals used to detect adverse drug events in the hospital setting. *J Am Med Inform Assoc*. 2007;14(4):451-8.
19. Zegers M, de Bruijne MC, Wagner C, Groenewegen PP, van der Wal G, de Vet HC. The inter-rater agreement of retrospective assessments of adverse events does not improve with two reviewers per patient record. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(1):94-102.
20. Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart HB, Mojarrad MG. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc*. 2006;13(4):372-7.
21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.

22. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, Rothschild J, DeBellis KR, Seger AC, Auger JC, Garber LA, Cadoret C, Fish LS, Garber LD, Kelleher M, Bates DW. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(8):1349-54.
23. Martins M, Blais R. Evaluation of comorbidity indices for inpatient mortality prediction models. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(7):665-9.

***9.3 Artigo 3 - Eventos adversos a medicamentos identificados por rastreadores em um hospital de ensino no Brasil***

Cano FG, Rozenfeld S, Martins M



**Título:** Eventos adversos a medicamento identificados por rastreadores em um hospital de ensino no Brasil

**Title:** Adverse drug events identified by triggers in a teaching hospital in Brazil

**Autores:** Fabíola Giordani Cano<sup>1,2</sup>. Suely Rozenfeld<sup>1</sup>. Mônica Martins<sup>1</sup>.

**Instituições:**

1. Escola Nacional de Saúde Pública - Fundação Oswaldo Cruz/Ministério da Saúde.  
Rua Leopoldo Bulhões, 1480 – Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ. CEP: 21041-210.
2. Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Rua Universitária, 2069 – Bairro Jardim Universitário, Cascavel, PR. CEP: 85819-110.

**Autor e endereço para correspondência:**

Fabíola Giordani Cano

Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas - Colegiado de Farmácia

Rua Universitária, 2069 – Bairro Jardim Universitário, Cascavel, PR. CEP: 85819-110.

Tel: 55 45 32203156

Fax: 55 45 32203210

E-mail: [fgiordanicano@yahoo.com.br](mailto:fgiordanicano@yahoo.com.br)

**Apoio Financeiro:**

Este estudo contou com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Pesquisa através do Processo nº 471685/2007-0 e da bolsa de doutorado concedida à primeira autora.

## Resumo

A utilização de medicamentos traz benefícios aos pacientes, mas não é isenta de risco, pois existe a possibilidade de ocorrência de eventos adversos a medicamentos (EAM) com seu uso. O EAM é uma das causas mais frequentes de danos provocados aos pacientes decorrentes de intervenções médicas, especialmente em pacientes hospitalizados. Este estudo teve como objetivos identificar e caracterizar os EAMs ocorridos em pacientes hospitalizados em um hospital público de ensino, bem como determinar os fatores associados aos eventos. Trata-se da utilização do método desenvolvido pelo *International Health Improvement*, no qual rastreadores são utilizados para identificar possíveis EAM através da avaliação retrospectiva de prontuários. Os rastreadores foram adaptados para a realidade local. Foram selecionadas amostras aleatórias simples mensais de prontuários de pacientes internados com 15 anos ou mais de idade e com alta nos meses de janeiro a julho de 2008. Internações obstétricas foram excluídas. Os prontuários selecionados foram revistos por acadêmicos dos cursos de farmácia e medicina para identificar os rastreadores. Em seguida, os que apresentaram rastreadores foram reavaliados por farmacêutico e enfermeiro para verificar a presença de EAM. As 240 internações estudadas correspondem a pacientes com idade média de 50,8 anos ( $\pm 20,0$ ), sendo a maioria do sexo masculino (63,8%). Foram identificados 495 rastreadores em 177 (73,8%) prontuários e 44 EAM (18,3 EAM/100 pacientes) em 35 (14,6%) pacientes. Os eventos identificados variaram de eventos de menor gravidade, tais como vômitos, até eventos graves, como hipoglicemia prolongada. Verificou-se a associação positiva entre o uso de 10 medicamentos ou mais com a ocorrência de EAM (RP = 1,11; IC95%: 1,02-1,20) e com o tempo de internação entre 5 e 6 dias (RP = 1,21; IC95%: 1,03-1,22) e 11 dias ou mais (RP = 1,11; IC95%: 1,09-1,35). A proporção de 14,6% de pacientes com EAM está dentro da faixa encontrada na literatura internacional. A prescrição mais parcimoniosa de fármacos em pacientes internados pode reduzir a ocorrência de EAMs. O tipo de evento apresentado pode direcionar o desenvolvimento de estratégias para reduzir os danos provocados pelo uso de medicamentos, e melhorar a qualidade da assistência.

## Descritores

Monitoramento de Medicamentos. Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos. Preparações Farmacêuticas, efeitos adversos. Hospitais. Hospitalização

## **Abstract**

The use of drugs is beneficial to the patients but is not without risk, there is the possibility of adverse drug events (ADEs) occur. The ADE is one of the most common causes of harm to the patients caused by medical interventions, especially in inpatients. This study aimed to identify and characterize the ADEs occurred in patients hospitalized in a public teaching hospital and to determine factors associated with events. It was used the method developed by the International Health Improvement, where triggers are used to identify possible ADE through a retrospective medical records review. The triggers were adapted to local conditions. Have been were selected simple random samples of records of inpatients with 15 years or older, discharge in the months from January to July 2008. Obstetric admissions were excluded. The selected records were reviewed, at first, for academic courses in pharmacy and medicine to identify the triggers. The records showed that triggers were systematically reviewed by a pharmacist and a nurse to evaluate the presence of an ADE. The 240 admissions studied correspond to patients with a mean age of 50.8 years ( $\pm 20.0$ ), mostly male (63.8%). We identified 495 triggers in 177 (73.8%) charts and 44 ADEs (18.3 ADE/100 patients) in 35 (14.6%) patients. The events identified ranged from minor events, such as vomiting, to severe events such as prolonged hypoglycemia. There was a positive association between the use of 10 or more drugs with the occurrence of ADE (RP = 1.11; CI95%: 1.02-1.20) and length of stay between 5 and 6 days (RP = 1.21; CI95%: 1.03-1.22) and 11 days or more (RP = 1.11; IC95%: 1.09-1.35). The proportion of 14.6% of patients with ADE is within the range found in international literature. The most parsimonious prescription drugs in hospitalized patients may reduce the occurrence of EAMS. The type of event presented can direct the development of strategies to reduce the harm caused by drug use, and improve the quality of care.

## **Descriptors**

Drug Monitoring. Adverse Drug Reaction Reporting Systems. Pharmaceutical Preparations, adverse effects. Hospitals. Hospitalization

## Introdução

Os eventos adversos a medicamentos (EAMs) são os eventos adversos mais comuns que ocorrem em pacientes hospitalizados (Baker, 2004; Davis, 2001; Mendes, 2009). De acordo com uma revisão sistemática da literatura, a proporção de pacientes com EAMs ocorridos durante a internação hospitalar varia de 1,6% a 41,4% e a taxa de 1,7 a 51,8 eventos/100 admissões, e uma proporção considerável destes eventos poderia ser evitada (Cano e Rozenfeld, 2009).

Diversas circunstâncias contribuem para a maior propensão a apresentar EAMs. Em uma revisão, Ajayi *et al* (2000) sugerem que os pacientes muito jovens e os idosos têm maior risco de apresentarem um EAM grave e, em relação ao sexo, parece haver tendência de ocorrência mais elevada de eventos entre as mulheres. Davies *et al* (2009) mostraram que o número de medicamentos usados é preditor significativo para a ocorrência de EAMs. Outros fatores de risco são a presença de doenças agudas, distúrbios metabólicos, uso de fármacos com baixo índice terapêutico e de inibidores ou indutores do sistema de enzimas hepáticas (Ajayi *et al*, 2000).

Distintos métodos são empregados na tentativa de identificar eventos adversos durante a internação hospitalar, entre eles, a notificação voluntária de casos, a revisão retrospectiva ou prospectiva dos prontuários e a análise de dados administrativos. Outra abordagem para identificar, quantificar e monitorar os EAMs é o uso de rastreadores. Esses correspondem a sinais encontrados na revisão do prontuário que podem estar relacionados com a presença de eventos adversos (Rozich *et al*, 2003; Resar *et al*, 2003). Essa abordagem foi inicialmente proposta por Classen e colaboradores (1992, 2003), por meio de um sistema de informação hospitalar integrado, no qual o monitoramento foi realizado de modo automatizado, o que requer recursos que podem não estar disponíveis nos hospitais. Assim, o *Institute for Healthcare Improvement (IHI)* desenvolveu o *Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events to identify adverse drug events*, no qual uma revisão manual dos prontuários guiada por rastreadores é realizada para identificar os EAM (IHI, 2004).

O método foi empregado no presente estudo, que teve os seguintes objetivos: (1) avaliar a incidência e a taxa de eventos adversos a medicamentos durante a internação hospitalar em um hospital universitário brasileiro; (2) identificar as características dos EAMs; e (3) identificar fatores associados à ocorrência de EAMs.

## **Métodos**

O método e as técnicas empregadas estão apresentados em outra publicação (Cano e Rozenfeld). A seguir, está um breve resumo dos principais aspectos.

**Desenho e local do estudo.** Trata-se de um estudo retrospectivo no qual aos prontuários de um hospital público de ensino no oeste do Estado do Paraná foram aplicados rastreadores para identificar possíveis EAM. O hospital possui 173 leitos e oferece cuidados para pacientes agudos, com diversas especialidades. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local.

**População e amostra.** A população foi constituída de prontuários de pacientes adultos, com 15 anos ou mais. Foram excluídos pacientes obstétricas e pacientes que permaneceram no hospital menos de 48 horas. O período de internação prévio, ou intercalado em unidade de terapia intensiva, não foi considerado para fins dessa investigação. Amostras aleatórias simples foram selecionadas a partir de 1.302 internações de pacientes com alta hospitalar entre janeiro e julho de 2008, mês a mês. O tamanho da amostra final foi de 242 pacientes.

**Definição e procedimentos para a identificação e classificação dos EAMs.** Nesse estudo evento adverso a medicamento foi definido como qualquer dano, grave ou leve, causado pelo uso de um medicamento com finalidade terapêutica. Essa definição engloba reações adversas a medicamento e erros de medicação (Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care, 2005).

A avaliação dos eventos adversos envolveu três fases. Na fase 1, as características do paciente (sexo, idade, raça/cor da pele e ocupação), o tratamento medicamentoso e características da história clínica e da internação (diagnóstico principal e secundário com os respectivos códigos internacionais de doença, co-morbidades, tempo de internação, resultado do cuidado, tipo de tratamento, necessidade de tratamento em unidade de terapia intensiva, caráter da internação e custo da internação) foram registrados a partir dos dados extraídos do prontuário do paciente. Os prontuários selecionados foram revisados para identificar a presença de, pelo menos, um dos 19 rastreadores, adaptados a partir dos propostos pelo *IHI* (2004).

A fase 2 foi constituída por uma revisão aprofundada dos prontuários que apresentaram rastreadores, objetivando relacioná-los à ocorrência de EAM.

Na primeira fase, dois revisores, um estudante de farmácia e um estudante de medicina, avaliaram, de modo independente, cada prontuário, e em caso de divergência, essa foi resolvida por uma farmacêutica. Na segunda fase um enfermeiro e um farmacêutico revisaram os prontuários, e aqueles com EAM identificado por, pelo menos, um revisor, foram incluídos na terceira fase. Nela, o possível EAM foi avaliado por todos os revisores e por um médico clínico em uma reunião conjunta.

Diante da suspeita de EAM, os seguintes aspectos foram considerados: se o evento poderia estar associado ao medicamento suspeito, considerando as propriedades do mesmo; se o evento poderia estar associado ao medicamento suspeito, considerando a condição clínica do paciente; e se o evento poderia estar associado ao medicamento suspeito, considerando a relação temporal entre o seu uso e o evento.

O algoritmo de Naranjo (1981) foi usado para avaliar a causalidade entre cada EAM e o(s) medicamento(s) usado(s) pelo paciente e possivelmente imputado(s). Os escores totais calculados com base no algoritmo permitiram classificar os EAMs como duvidosos (escore total <1), possíveis (1-4), prováveis (5-8), e definidos ( $\geq 9$ ). Os revisores classificaram o grau do dano dos EAM de acordo com critérios do *IHI*, usando categorias de E a I (IHI, 2004).

Além disso, os revisores foram instruídos para registrar qualquer EAM identificado durante a revisão do prontuário, mesmo que o evento não estivesse associado a nenhum rastreador, ou que estivesse presente no momento da internação do paciente.

Os prontuários foram revisados na seguinte ordem: resultados de laboratório, prescrições de medicamentos, a evolução clínica do médico e dos enfermeiros.

As etapas de revisão e avaliação dos prontuários foram realizadas após treinamento dos revisores. Para isso, utilizaram-se instrumentos de coleta de dados e manuais de instrução. As definições de cada rastreador e dos possíveis EAMs relacionados foram padronizadas. Todos os revisores participaram de reunião para discussão do método e dos procedimentos. Um pré-teste, com prontuários fora da amostra, contribuiu para padronizar os procedimentos de coleta de dados.

**Medidas e análise dos dados.** A codificação dos diagnósticos principais e secundários foi realizada considerando-se a Classificação Internacional de Doença (Edições 10) (WHO, 1992). Os medicamentos foram codificados pela classificação *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* de acordo com o primeiro e o segundo níveis da classificação (WHO, 2009). A frequência em que cada classe de medicamento estava envolvida com um EAM

foi calculada dividindo o número de vezes que a classe foi imputada ao evento pelo número total de vezes que ela foi usada pelos pacientes, multiplicada por 100.

Para a análise das co-morbidades dos pacientes foi usado o Índice de Charlson (Charlson, 1987) que avalia a gravidade do paciente com base em 19 condições clínicas, entre elas a presença ou a ausência de doenças como AIDS, doenças cerebrovasculares, insuficiência cardíaca congestiva, doença do tecido conjuntivo, demência, infarto do miocárdio, doença vascular periférica, úlcera péptica, doença pulmonar crônica, hemiplegia, câncer, diabetes *mellitus* (com ou sem complicações crônicas) e doença hepática e/ou renal.

Os indicadores de frequência de EAM foram os seguintes: incidência de pacientes com eventos adversos a medicamentos (número de pacientes com pelo menos um EAM / número total de pacientes internados); taxa de EAMs por 100 pacientes (número de EAM / número total de pacientes internados); taxa de EAMs por 1000 pacientes-dia (número de EAM / número total de dias de internação).

Na análise estatística descritiva as variáveis contínuas foram expressas pela média e desvio padrão e as variáveis categóricas como proporção do total de EAM. Os testes *t* de Student, Qui-quadrado e teste exato de Fisher foram realizados, quando pertinente. A normalidade das variáveis contínuas foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e a correlação através do coeficiente de correlação linear de Pearson.

A análise bivariada foi realizada entre EAM (variável dependente) e as variáveis independentes: idade em anos, sexo (feminino; masculino), profissão (do lar; agricultor; aposentado; outros), raça/cor da pele (branca; preta/parda; sem informação), caráter da internação (urgência/emergência; eletiva), tipo de tratamento (cirúrgico e/ou clínico), condição de alta (alta hospitalar/transferência, óbito), tratamento em unidade de terapia intensiva (sim; não); tempo de internação segundo quartis, custos da internação segundo tercís (baixo; médio; alto), índice de Charlson (0; 1-2 e 3-9), número de medicamentos usados (1-9; 10 ou mais).

As variáveis independentes cujas diferenças entre os extratos apresentaram diferenças com valor de  $p < 0,25$  entraram no modelo multivariado, permanecendo no modelo final apenas aquelas com valor de  $p < 0,10$ . A determinação de possíveis fatores associados aos EAMs foi realizada por meio do ajuste de um modelo de Poisson corrigido usando o procedimento de variância robusta e as estimativas apresentadas como Razão de Prevalência (RP).

Os dados foram processados utilizando os programas EpiData 3.0 e Microsoft Office Access 2003, e analisados utilizando com o auxílio dos programas estatísticos SPSS 15.0 for Windows ® (SPSS Inc., Chicago, IL, E.U.A.) e R versão 2.11.1.

## **Resultados**

Entre os 242 prontuários selecionados, ocorreram nove perdas, das quais sete foram consideradas substituíveis (três pacientes receberam atendimento ambulatorial e não foram internados; dois permaneceram na UTI durante toda a internação, uma foi paciente obstétrica e um permaneceu por um período inferior a 48 horas no hospital) e duas insubstituíveis (prontuários não localizados). Um total de 240 prontuários de internações entre janeiro e junho de 2008, correspondendo a 2408 pacientes-dia, foram avaliados. Essas internações incluíram 238 pacientes, sendo as re-internações consideradas eventos independentes.

A Tabela 1 apresenta as características da população estudada. A mediana de idade dos pacientes do estudo foi de 50 anos, sendo 63,8% do sexo masculino. A maioria dos pacientes (79,6%) foi internada em caráter de urgência ou emergência, aproximadamente 60,0% receberam tratamento cirúrgico e 5,4% dos pacientes foram a óbito. O tempo médio de permanência foi de 10,03 (DP=12,22) dias e o custo médio de cada internação foi de 2.115,29 (DP=4.587,04) Reais. Sessenta por cento dos pacientes não apresentaram comorbidades relacionadas ao índice de Charlson e 48,3% usaram em média dez ou mais medicamentos durante a internação.

Na amostra estudada, as “lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas” estavam entre os diagnósticos principais mais frequentemente encontrados, seguidos pelas “doenças do sistema digestivo” e “doenças do sistema circulatório” (Tabela 2).

Um total de 44 EAMs foram identificados em 35 prontuários, resultando em uma taxa média de 18,3 EAM por 100 pacientes, 18,3 EAM por 1000 pacientes-dia, e a proporção de pacientes com EAMs foi 14,6%. A figura 1 apresenta as estimativas de EAM distribuídas nos seis meses de estudo, a variação da taxa de eventos identificada pelos rastreadores foi de 12,5 a 28,2 eventos por 100 internações e 14,6 a 26,0 eventos por 1000 pacientes-dia.

Entre os EAMs identificados, dois não estavam associados aos rastreadores. Um deles foi o aumento das transaminases pelo uso de fenitoína e o outro a retenção urinária



pelo uso de clorpromazina. Dois outros eventos levaram a hospitalização do paciente e não entraram nas análises.

Em nove casos o EAM foi identificado por mais do que um rastreador, sendo um dos casos de *rash* cutâneo identificados por três rastreadores distintos, “antialérgicos”, “*rash* cutâneo” e “interrupção abrupta da medicação”.

Sete pacientes apresentaram mais do que um evento, sendo que dois pacientes apresentaram três eventos. Usando o algoritmo de Naranjo, 23 (52,27%) dos EAMs foram classificados como possíveis, 20 (45,46%) como prováveis e em um caso (2,27%) não foi possível aplicar o algoritmo.

Em relação ao grau do dano dos eventos, 37 (84,1%) foram classificados na categoria E, onde o dano ao paciente é tido como temporário e houve a necessidade de uma intervenção e 4 (9,1%) EAM foram classificados na categoria F, sendo o dano ao paciente temporário, mas ocorreu o prolongamento do tempo de internação. Três (6,8%) eventos foram classificados como H, quando o dano levou a necessidade de intervenção para manutenção da vida do paciente. Esses eventos foram hipoglicemia, tamponamento cardíaco e sedação excessiva.

Em 13 (29,5%) casos os eventos estavam relacionados com o sistema gastrointestinal, sendo os mais comuns náusea e vômito, além de um caso de colite pseudomembranosa. Onze (25,0%) casos estavam relacionados a problemas alérgicos. Destacam-se alguns eventos graves relacionados com outros sistemas, como hipoglicemia prolongada, tamponamento cardíaco e queda do leito.

As classes de medicamentos mais frequentemente associadas a um EAM foram “produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes” (12,5%), “aparelho digestivo e metabolismo” (11,1%) e “antiinfeciosos gerais para uso sistêmico” (3,2%). Já as que estiveram relacionadas ao número mais elevado de eventos foram “sistema nervoso” (15), “antiinfeciosos de uso sistêmico” (13) e “aparelho digestivo e metabolismo” (10) (Tabela 3). Em relação aos fármacos mais comumente envolvidos estão a nalbufina (5), a heparina (4), a ranitidina (4), o captopril (2), a fenitoína (2), a clorpromazina (2), a morfina (2), a moxifloxacina (2), a anfotericina B (2) e o omeprazol (2).

Na Tabela 4 encontram-se os resultados da análise multivariada. Verificou-se a associação positiva entre o uso de 10 medicamentos ou mais com a ocorrência de EAM (OR = 1,11; IC95%: 1,02-1,20) e com o tempo de internação entre 5 e 6 dias (OR = 1,12; IC95%: 1,03-1,22) e 11 dias ou mais (OR = 1,21; IC95%: 1,09-1,35).

## Discussão

A frequência de EAM em hospitais apresenta uma ampla variação entre os estudos publicados. Essa variabilidade pode ser explicada, pelo menos em parte, pelo método de detecção dos eventos, a definição usada para caracterizá-lo e pelo perfil dos pacientes. No presente estudo foi encontrada uma proporção de 14,6% dos pacientes com EAM e uma taxa média de 18,3 EAM por 1000 pacientes-dia. Essas estimativas são superiores às apresentadas em estudo realizado no Reino Unido, onde uma proporção de 3,4% dos pacientes apresentaram EAMs e 7,0 eventos por 1000 pacientes-dia (Franklin *et al*, 2010). Entretanto, são compatíveis com as da aplicação de rastreadores em outro hospital no Brasil (Rozenfeld *et al*, 2009).

Durante a aplicação do método dois eventos não relacionados aos rastreadores foram identificados, entre eles um caso de aumento de transaminases devido ao uso de fenitoína que se encontrava em níveis elevados no sangue. Estudos demonstram que os resultados laboratoriais de dosagens de transaminases são rastreadores efetivos para captar EAMs (Handler *et al*, 2007), assim, tal rastreador poderia ser incorporado ao método.

Nos casos em que dois ou mais rastreadores captaram um EAM, observa-se maior facilidade na definição e caracterização do evento. Por exemplo, em um caso onde o paciente apresentou *rash* cutâneo, possível evento associado ao uso de metronidazol e cefazolina. Aqui, três rastreadores foram encontrados no prontuário, o *rash* cutâneo, a administração de antialérgico e a suspensão abrupta do metronidazol e da cefazolina. O primeiro rastreador representado o próprio evento; o segundo indica a intervenção para reverter o quadro de *rash* e o terceiro sinaliza os fármacos suspeitos.

Entre os eventos ocorridos no hospital estudado, chamou a atenção o número de eventos relacionados ao uso de ranitidina endovenosa. A ranitidina foi prescrita para 70% dos pacientes, valor esse compatível com os encontrados na literatura, de 26,8% a 71%, para proporção de uso de supressores da produção de ácido, entre pacientes internados (Grube e May, 2007). Embora não tenha sido objeto do estudo, observou-se, que a ranitidina, na maioria dos pacientes, não estava sendo usada como tratamento para as patologias diagnosticadas, e sim como medicação profilática. Grube e May (2007) relatam que a prática de profilaxia para úlcera de estresse tem se tornado cada vez mais comum em pacientes da clínica médica, entretando com pouca ou nenhuma evidência clínica para apoiá-la. Segundo dados do hospital, mais de 50% da ranitidina dispensada é para administração por via endovenosa, o que submete os pacientes a risco desnecessário, pois a

ranitidina injetável pode ocasionar ardência local, prurido, *rash* cutâneo e vasculite (Micromedex, 2010).

Quanto à gravidade do dano resultante dos eventos, houve predomínio de danos temporários com necessidade de intervenção. Nos casos onde o paciente apresentava um quadro clínico de maior gravidade, muitas vezes foi difícil avaliar o tipo de dano a ser atribuído ao fármaco. Sabe-se, por exemplo, que o tempo de permanência hospitalar pode aumentar não só por EAM, mas também pela gravidade da doença que causou a internação (Davies, 2000). Em um paciente que apresentava sequelas de um acidente vascular cerebral, a avaliação do dano causado por uma hipoglicemia prolongada foi comprometida pela complexidade do quadro. Na tentativa de minimizar essas dificuldades, a categoria do dano foi validada na reunião multiprofissional de avaliação dos casos de EAMs.

Os eventos podem ser classificados quanto à evitabilidade, entretanto aqui isso não foi efetuado e também não é preconizado pelo método proposto pelo *IHI*. Observa-se que os rastreadores usados possuem potencial para apontar problemas no processo de medicação, onde ações para garantir a segurança do paciente poderiam ser desenvolvidas e assim, evitar novos eventos. Isso é possível sem a necessidade de classificação dos EAM quanto à evitabilidade.

Diversos estudos demonstram que a ocorrência de EAMs está associada positivamente ao número de fármacos usados (Van den Bemt *et al*, 2000; Davies, 2009; Sánchez *et al*, 2010). Nossos dados corroboram essa associação, pois em usuários de 10 fármacos ou mais a probabilidade de ocorrer um EAM foi 10% maior do que em quem usou menor número médio de fármacos durante a internação, ainda que ajustado pela gravidade da doença.

Quanto à variável tempo de internação, quando comparado com um tempo de permanência no hospital de até quatro dias, pacientes que permanecerem entre 5 e 6 dias e os com permanência de 11 dias ou mais, apresentaram associação positiva com a ocorrência de EAM, mas não os com permanência entre 7 a 10 dias. Entre os pacientes que permaneceram no hospital por um período de 5 a 6 dias, os eventos predominantes foram aqueles com grau de dano temporário e necessidade de intervenção (dano tipo E). Já entre os pacientes que permaneceram 11 dias ou mais no hospital estão os sete casos dos pacientes que apresentaram dois ou mais eventos e quatro dos seis eventos classificados como danos do tipo F ou do tipo H. Isso indica a necessidade de concentrar atenção em pacientes com tempo de hospitalização prolongado, pois além de maior propensão à

ocorrência de EAMs, há tendência a aparecerem múltiplos eventos e dano ao paciente mais pronunciado.

Todas as etapas da aplicação do método foram realizadas por dois revisores, de forma independente, usando um manual específico, com definições e processos detalhadamente descritos. Apesar destas garantias, continua a haver alguma subatividade na identificação e interpretação dos rastreadores e dos eventos, subjetividade essa demonstrada em outros estudos de avaliação retrospectiva de prontuários (Thomas *et al*, 2002). A dupla avaliação realizada aqui não teve como objetivo a análise de confiabilidade inter-observadores, e sim propiciar a complementariedade das informações.

Os dados aqui apresentados devem ser analisados considerando algumas limitações. Não foi possível avaliar a validade das estimativas de EAMs capturados pelo método de rastreadores, pois não existe um padrão ouro para tal. Entretanto, entende-se que os eventos identificados indicam uma possibilidade de melhoria da qualidade do serviço de saúde prestado, e assim, da segurança do paciente.

Outra limitação é a qualidade das informações presentes nos registros hospitalares, problema comum a estudos com delineamento retrospectivo com revisão de prontuário (Lau, 2000). Esse fato pode impactar as estimativas, subestimando-as. Chamou nossa atenção para a lacuna nos registros de informações como raça/cor da pele e profissão, ausentes em quase 20% dos prontuários.

Apesar dessas limitações, este estudo reforça a utilidade dos rastreadores para identificar EAMs, mostrando os problemas mais frequentes relacionados ao uso de medicamentos no hospital, e assim, indicando áreas preferências para direcionamento de estratégias de melhoria da qualidade relacionada ao uso de fármacos.

Tabela 1 – Características dos pacientes internados, segundo ocorrência de eventos adversos a medicamentos identificados por rastreadores, hospital de ensino no oeste do Paraná, jan-jun 2008.

Variável	Sem EAM N (%)	Com EAM N (%)	Total N	P-valor
<b>Idade média (DP)</b>	50,6 (19,8)	51,6 (21,4)	50,8 (20,0)	0,788
<b>Sexo</b>				
Feminino	71 (81,6)	16 (18,4)	87	0,208
Masculino	134 (87,6)	19 (12,4)	153	
<b>Caráter da internação</b>				
Urgência/emergência	162 (84,8)	29 (15,2)	191	0,603
Eletiva	43 (87,8)	6 (12,2)	49	
<b>Tipo de tratamento</b>				
Cirúrgico	127 (89,4)	15 (10,1)	142	0,103
Clínico	71 (79,8)	18 (20,2)	89	
Cirúrgico e clínico	7 (77,8)	2 (22,2)	9	
<b>Condição de alta</b>				
Alta hospitalar/transferido	195 (85,9)	32 (14,1)	227	0,290
Óbito	10 (76,9)	3 (23,1)	13	
<b>UTI</b>				
Sim	11 (84,6)	2 (15,4)	13	0,933
Não	194 (85,5)	33 (14,5)	225	
<b>Tempo de internação<sup>#</sup></b>				
≤ 4 dias	70 (97,2)	2 (2,8)	72	<0,001
5-6 dias	54 (83,1)	11 (16,9)	65	
7-10 dias	40 (93,0)	3 (7,0)	43	
≥11 dias	41 (68,3)	19 (31,7)	60	
<b>Custo da internação<sup>#</sup></b>				
Baixo (≤605.00)	73 (90,1)	8 (9,9)	81	0,331
Médio (605.00 – 1.370.00)	66 (82,5)	14 (17,5)	80	
Alto (≥ 1.370.00)	66 (83,5)	13 (16,5)	79	
<b>ICC</b>				
0	126 (87,5)	18 (12,5)	144	0,084
1-2	55 (87,3)	8 (12,7)	63	
3-9	24 (72,7)	9 (27,3)	33	
<b>Número de medicamentos usados durante internação</b>				
1-9	117 (94,4)	7 (5,6)	124	<0,001
10 ou mais	88 (75,9)	28 (24,1)	116	

<sup>#</sup> categorizado pelos percentis

Tabela 2 – Diagnósticos principais codificados pela Classificação Internacional de Doença 10ª Edição (CID-10) na amostra estudada no hospital de ensino no oeste do Paraná, jan-jun 2008,

<b>Código</b>	<b>CID-10</b>	<b>Sem EAM (%)</b>	<b>Com EAM (%)</b>	<b>Total n (%)</b>
S00–T98	Lesões, envenenamento e algumas outras conseqüências de causas externas	65 (31,7)	7 (20,0)	72 (30,0)
K00–K93	Doenças do aparelho digestivo	32 (15,6)	5 (14,3)	37 (15,4)
I00–I99	Doenças do aparelho circulatório	32 (15,6)	4 (11,4)	36 (15,0)
M00–M99	Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	20 (9,8)	2 (5,7)	22 (9,2)
A00–B99	Algumas doenças infecciosas e parasitárias	13 (6,3)	7 (20,0)	20 (8,3)
J00–J99	Doenças do aparelho respiratório	12 (5,9)	6 (17,1)	18 (7,5)
	Outros	31 (15,3)	4 (11,5)	35 (14,6)
	<b>Total</b>	<b>205 (100,0)</b>	<b>35(100,0)</b>	<b>240 (100,0)</b>

Figura 1 – Figura representativa das estimativas dos EAMs identificados por rastreadores nos seis meses de estudo, hospital de ensino no oeste do Paraná, jan-jun 2008.

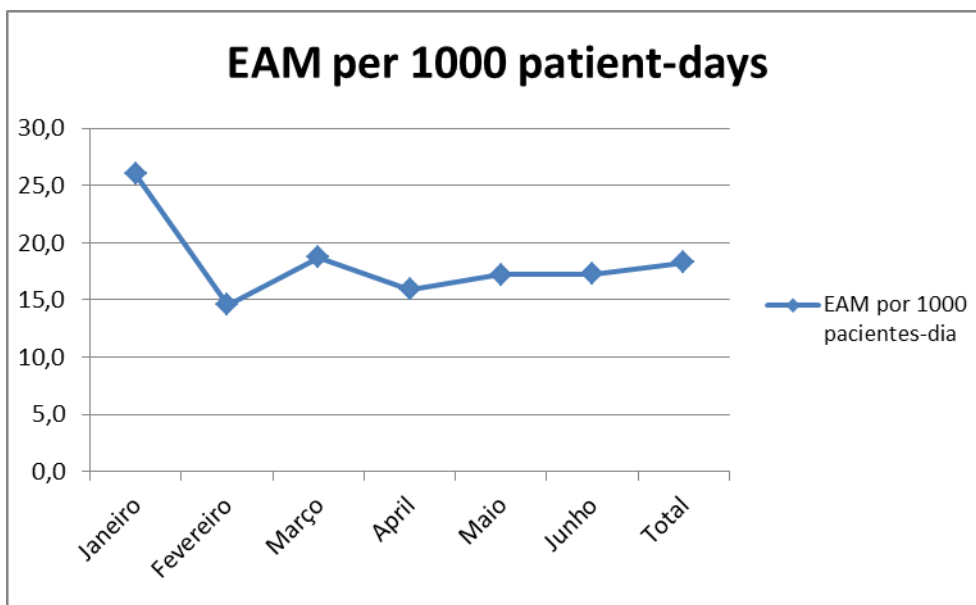
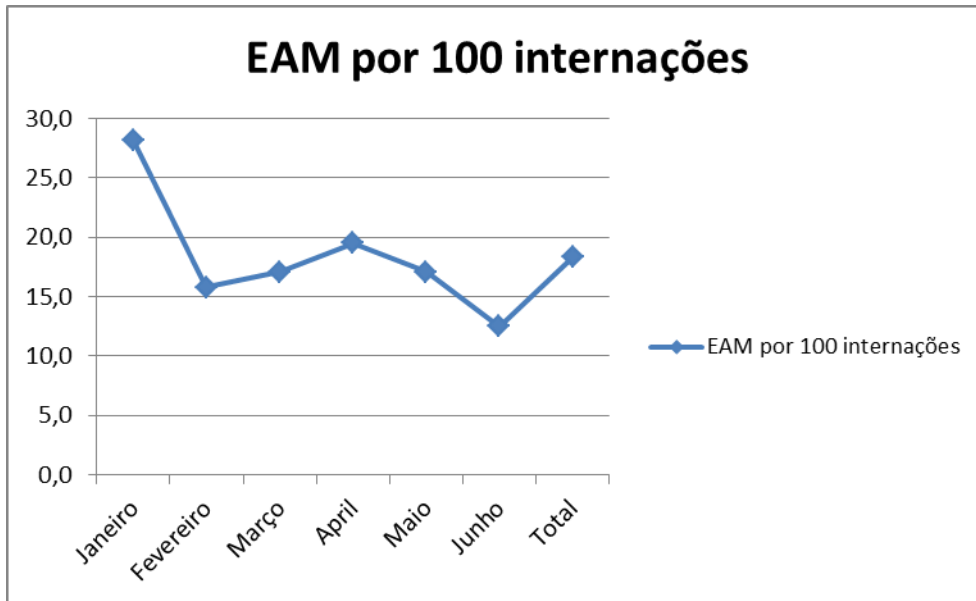


Tabela 3 – Classes dos medicamentos relacionados a um EAM de acordo com o primeiro e o segundo níveis da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), hospital de ensino no oeste do Paraná, jan-jun 2008.

<b>Código</b>	<b>Grupo ATC</b>	<b>n das classes imputadas aos EAMs</b>	<b>N das classes usadas</b>	<b>Frequência de classe imputada aos EAMs</b>
A	<b>Aparelho digestivo e metabolismo</b>	<b>10</b>	<b>478</b>	<b>11,1</b>
A02	Agentes relacionados a desordens ácidas	7	197	3,6
A03	Agentes para distúrbios da função gastrointestinal	1	182	0,6
A06	Laxativos	1	15	6,7
A10	Medicamentos usados no diabetes	1	59	1,7
B	<b>Sangue e órgãos hematopoéticos</b>	<b>7</b>	<b>354</b>	<b>2,0</b>
B01	Medicamentos antitrombóticos	6	228	2,6
B05	Substitutos do sangue e soluções de perfusão	1	102	1,0
C	<b>Aparelho cardiovascular</b>	<b>5</b>	<b>277</b>	<b>1,8</b>
C03	Diuréticos	2	69	2,9
C09	Agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina	2	79	2,5
C10	Agentes modificadores do perfil lipídico	1	28	3,6
H	<b>Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas</b>	<b>1</b>	<b>44</b>	<b>2,3</b>
H02	Corticosteróides para uso sistêmico	1	44	2,3
J	<b>Antiinfeciosos gerais para uso sistêmico</b>	<b>13</b>	<b>405</b>	<b>3,2</b>
J01	Antibacterianos para uso sistêmico	10	387	2,6
J02	Antimicóticos para uso sistêmico	3	7	42,9
M	<b>Sistema músculo-esquelético</b>	<b>1</b>	<b>177</b>	<b>0,6</b>
M01	Anti-inflamatórios e anti-reumáticos	1	168	0,6
N	<b>Sistema nervoso</b>	<b>15</b>	<b>566</b>	<b>2,7</b>
N02	Analgésicos	9	419	1,7
N03	Antiepiléticos	2	40	5,0
N05	Psicolépticos	3	82	6,1
N06	Psicoanalépticos	1	11	9,1
P	<b>Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>12,5</b>
P01	Antiprotazoários	1	2	50,0
	<b>Fármaco não classificado</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>11,1</b>
	<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>2499</b>	<b>2,2</b>



Tabela 4 – Resultado da análise multivariada, razão de prevalência (RP) ajustada, intervalo de 95% de confiança (IC95%) e valor de p, segundo ocorrência de eventos adversos a medicamentos identificados por rastreadores, hospital de ensino no oeste do Paraná, jan-jun 2008.

Variável	Modelo 1		Modelo 2	
	PR (IC)	p-valor	PR (IC)	p-valor
<b>Sexo</b>				
Masculino	-	-	-	-
Feminino	1,05(0,97-1,14)	0,21	-	-
<b>Tipo de tratamento</b>				
Clínico	-	-	-	-
Cirúrgico	1,06 (0,97-1,16)	0,21	-	-
Cirúrgico e clínico	0,95 (0,75-1,21)	0,73	-	-
<b>Tempo de internação<sup>#</sup></b>				
≤ 4 dias	-	-	-	-
5-6 dias	1,14 (1,04-1,24)	<0,01	1,12 (1,03-1,22)	<0,01
7-10 dias	1,03 (0,95-1,12)	0,54	1,03 (0,95-1,11)	0,45
≥11 dias	1,22 (1,10-1,34)	<0,01	1,21 (1,09-1,35)	<0,01
<b>ICC</b>				
0	-	-	-	-
1-2	0,93 (0,85-1,02)	0,13	-	-
3-9	1,05 (0,90-1,87)	0,62	-	-
<b>Número de medicamentos usados durante internação</b>				
1-9	-	-	-	-
10 ou mais	1,09 (1,01-1,19)	0,02	1,11 (1,02-1,20)	0,01

# categorizado pelos percentis

## Referências

- Ajayi FO, Sun H, Perry J. Adverse drug reactions: a review of relevant factors. *J ClinPharmacol*. 2000;40(10):1093-101.
- Baker GR, Norton PG, Flintoft V, Blais R, Brown A, Cox J *et al*. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ*.2004;170:1678-86.
- Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *CadSaude Publica*. 2009;25(Suppl 3):S360-72.
- Cano FG, Rozenfeld S, Oliveria DFM, Versa GLGS, Terencio JS, Caldeira LFC, Andrade LCG. Adaptação e aplicação de rastreadores para identificar eventos adversos a medicamentos. [Submetido 10/01/2011]
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
- ClassenDC, Pestotnik SL, Evans RS, *et al*. Description of a computerized adverse drug event monitor using a hospital information system. *Hosp Pharmacy*. 1992;27:774–83.
- ClassenDC, Metzger J. Improving medication safety: the measurement conundrum and where to start. *Int J Qual Health Care*. 2003;15(Suppl 1):i41-7
- Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4(2):e4439.
- Davis P, Lay-Yee R, Schug S, Briant R, Scott A, Johnson S *et al*. Adverse events regional feasibility study: indicative findings. *N Z Med J*. 2001;114:203-5.
- Franklin BD, Birch S, Schachter M, Barber N. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: a pilot study. *Int J Pharm Pract*. 2010;18(5):305-11.
- GrubeRR, May DB. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(13):1396-400.
- Handler SM, Altman RL, Perera S, Hanlon JT, Studenski SA, Bost JE, Saul MI, Fridsma DB. A systematic review of the performance characteristics of clinical event monitor

signals used to detect adverse drug events in the hospital setting. *J Am Med Inform Assoc.* 2007;14(4):451-8.

Institute for Healthcare Improvement (IHI). Trigger tool for measuring adverse drug events. 2004. Disponível em: <http://www.ihl.org/NR/rdonlyres/8D970CE4-BF8C-4F35-9BC1-51358FC8B43F/2222/TriggerToolforMeasuringAdverseDrugEventsCorrected1.pdf>. Acesso em 07/12/2010

Lau HS, Florax C, Porsius AJ, De Boer A. The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. *Br J ClinPharmacol.* 2000;49(6):597-603.

Mendes W, Martins M, Rozenfeld S, Travassos C. The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. *Int J Qual Health Care.* 2009; 21(4):279-84.

Micromedex<sup>®</sup> Healthcare Series: MICROMEDEX 2.0, Greenwood Village, Colorado. Disponível em [www.periodicos.capes.gov.br](http://www.periodicos.capes.gov.br). Acesso em 13/01/2011.

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. *ClinPharmacolTher.* 1981;30(2):239-45.

Resar RK, Rozich JD, Classen DC. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. *Qual Saf Health Care.* 2003;12(suppl 2):ii39–ii45

Rozenfeld S, Chaves SM, Reis LG, Martins M, Travassos C, Mendes W, Esteves DP, César FG, Almeida RL, Oliveira SS, Silva CM, Massafera RC. Adverse effects from drugs in a public hospital: pilot study. *Rev SaudePublica.* 2009;43(5):887-90

Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *QualSaf Health Care.* 2003;12(3):194-200.

Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, Fernández Capitan Mdel C, Pacheco N, Vicente L, Chicón JL, Trejo S, Zamorano J, Lorenzo Hernandez A. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J ClinPharmacol.* 2010;66(12):1257-64

Thomas EJ, Lipsitz SR, Studdert DM, Brennan TA. The reliability of medical record review for estimating adverse event rates. *Ann Intern Med.* 2002;136(11):812-6.

World Health Organization (WHO). International statistical classification of disease and related health problems. 10th rev. Geneva: World Health Organization, 1992 [online].

Disponível em: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>. Acesso em 10/12/2010.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC classification index with DDDs. Oslo: World Health Organization, 2009 [online]. Disponível em: [www.whooc.no/atcddd/](http://www.whooc.no/atcddd/). Acesso em 10/12/2010.

Van denBemt PM, Egberts AC, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, van der Pol WS, Leufkens HG. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharm World Sci.* 2000;22(2):62-6

## ***10. Considerações Finais***

A revisão sistemática da literatura evidenciou serem os EAMs em pacientes internados um importante problema de saúde pública. A identificação do problema é uma etapa importante para a promoção do uso seguro dos medicamentos. Entretanto, apenas identificá-lo não basta, faz-se necessária a implantação de rotinas com o uso de técnicas de monitoramento contínuo dos eventos nas instituições de saúde. Esse procedimento é fundamental para o conhecimento do perfil epidemiológico local dos eventos, e pode direcionar as estratégias de prevenção para garantir a segurança do paciente no que se refere ao uso de medicamentos.

O método de rastreadores tem sido usado para monitorar os eventos longitudinalmente e acompanhar a carga de danos aos pacientes. É um método custo-efetivo mais favorável do que a revisão tradicional de prontuários, dado que a revisão é direcionada. A frequência de 14,6% de pacientes com EAM identificada aqui, demonstra que, apesar das limitações da qualidade dos registros hospitalares, característica comum a muitas instituições brasileiras, o método é aplicável à realidade nacional.

Entre os objetivos do método está o de indicar problemas no processo de uso de medicamentos, que podem gerar ações concretas para aprimorar a qualidade da atenção e aumentar a segurança do paciente. Assim, um EAM indicado pela aplicação do método no Hospital em questão, e encontrado com frequência, foi a ocorrência de eventos locais com o uso de ranitidina injetável. O problema foi apresentado para a Comissão de Farmacovigilância do Hospital, a qual realizou uma mesa redonda abordando o tema. A mesa teve a seguinte composição: um profissional médico que abordou o uso racional da ranitidina intra-hospitalar, com ênfase para suas indicações no tratamento de úlcera de estresse; um profissional farmacêutico que apresentou os aspectos farmacológicos do medicamento; um profissional da enfermagem que apresentou os cuidados com a administração do fármaco, e um profissional farmacêutico que apresentou aspectos relacionados ao custo do uso indiscriminado da ranitidina. O evento foi amplamente divulgado no Hospital e constou como atividade obrigatória para os residentes de medicina e farmácia.

A realização do projeto no hospital despertou o interesse de implantação do método de rastreadores na rotina da Farmacovigilância. Esse processo está sendo avaliado e pretende-se instituí-lo na rotina, a partir de março de 2011. As etapas de identificação dos

rastreadores e de avaliação inicial dos EAMs serão efetuadas por acadêmicos e por residentes da Farmácia Hospitalar, respectivamente, e a avaliação final dos eventos discutida nas reuniões da Comissão de Farmacovigilância.

Outro desdobramento da presente tese é a realização de um estudo mais aprofundado dos medicamentos usados pelos pacientes amostrados, onde um perfil de interações medicamentosas será avaliado. Também pretende-se realizar um aprofundamento da revisão sistemática da literatura, realizar uma atualização da revisão e análises estatísticas do tipo metanálise e metaregressão.

## ***Referencias Bibliográficas***

Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Notícias da ANVISA: Hospitais-Sentinela são os pioneiros nas notificações. 2004. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2004/081004\\_5.htm](http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2004/081004_5.htm). Acesso em: 22/04/2008.

Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmácias Notificadoras. Disponível em:

[http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia?tax=Farmacovigilancia&cat=Farmacias+Notificadoras&siteArea=Farmacovigilancia&pagedesign=Farmacovigilancia\\_N2&WCM\\_GLOBAL\\_CONTEXT=/wps/wcm/connect/Anvisa/Anvisa/Pos+Comercializacao+Pos+Uso/Farmacovigilancia](http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia?tax=Farmacovigilancia&cat=Farmacias+Notificadoras&siteArea=Farmacovigilancia&pagedesign=Farmacovigilancia_N2&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/Anvisa/Anvisa/Pos+Comercializacao+Pos+Uso/Farmacovigilancia). Acesso em 27/12/2010.

Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R, Vander Vliet M, Nemeskal R, Leape LL. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. JAMA. 1995; 274(1):29-34.

Bittencourt SA, Camacho LAB, Leal MC. O Sistema de Informação Hospitalar e sua aplicação na saúde coletiva. Cad Saúde Pública. 2006; 22(1):19-30.

Borda IT, Slone D, Jick H. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. JAMA. 1968; 205(9):645-7.

BRASIL. Congresso Nacional. Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, de 24 set 1976, seção 1, p. 12647.

BRASIL. Congresso Nacional. Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, de 20 set 1990, p. 18055.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 196, de 10 out 1996. Aprovar as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Disponível em <http://conselho.saude.gov.br/docs/Resolucoes/Reso196.doc>. Acesso em: 31/12/2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprovar a Política Nacional de Medicamentos. Disponível em

[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_medicamentos.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf). Acesso em: 27/12/2010.

BRASIL. Congresso Nacional. Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, de 27 jan 1999, p. 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 696, de 07 de maio de 2001. Institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) sediado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, de 08 maio 2001, secção 1, p. 14.

BRASIL. Ministério da Saúde e Ministério da Educação. Portaria Interministerial Nº 1006, de 27 de maio de 2004. Criar o Programa de Reestruturação dos Hospitais de Ensino do Ministério da Educação no Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2004/GM/GM-1006.htm>. Acesso em: 23/12/2008.

BRASIL. Ministério da Saúde e Ministério da Educação. Portaria Interministerial Nº 1702, de 17 de agosto de 2004. Criar o Programa de Reestruturação dos Hospitais de Ensino no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2004/GM/GM-1702.htm>. Acesso em: 23/12/2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 87, de 18 de dezembro de 2007. Dispõe sobre as normas da farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos e representantes legais de empresas farmacêuticas. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, de 19 de dez de 2007, p. 35.

Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Cad Saude Publica*. 2009;25(Suppl 3):S360-72

Castro LLC. Farmacoepidemiologia no Brasil: evolução e perspectivas. *Ciência & Saúde Coletiva*. 1999; 4(2): 405-410,

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.

Consórcio Brasileiro de Acreditação (CBA). Disponível na Internet: <http://www.cbacred.org.br/>. Acesso em 22/12/2008.

Dally A. Thalidomide: was the tragedy preventable? *The Lancet*. 1998; 351(9110): 1197-9.



Dias M. A Agência Nacional de Vigilância e o Sistema Nacional de Farmacovigilância. Bepa. 2005;16. Disponível em [http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa16\\_msfarmaco.htm](http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa16_msfarmaco.htm). Acesso em 10/01/2011.

Dias MF. Introdução à farmacovigilância. In: Storptis S, Mori ALPM, Yochiy A, Riberio E, Porta V. *Ciências Farmacêuticas: Farmácia clínica e atenção Farmacêutica*. 2008. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Dukes MNG, Aronson JK, editors. *Meyler's side effects of drugs*. 4th ed. New York: Elsevier Science; 2000.

Escosteguy CC, Portela MC, Medronho RA, Vasconcelos MTL. O Sistema de Informações Hospitalares e a assistência ao infarto agudo do miocárdio. *Rev Saúde Pública*. 2002; 36(4): 491-9.

Fleite CP, Sánchez OMM, Moreno MR, Ferral NY. Importancia clínica de las interacciones medicamentosas. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2000, 38(1):48-52.

Houglund P, Xu W, Pickard S, Masheter C, Williams SD. Performance of international classification of diseases, 9th revision, clinical modification codes as an adverse drug event surveillance system. *Medical Care*. 2006; 44(7): 629-636.

Hurwitz N. Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs. *Br Med J*. 1969; 1:539-40.

Institute for Healthcare Improvement (IHI). Trigger tool for measuring adverse drug events. 2004. Disponível em: <http://www.ihl.org/NR/rdonlyres/8D970CE4-BF8C-4F35-9BC1-51358FC8B43F/2222/TriggerToolforMeasuringAdverseDrugEventsCorrected1.pdf>. Acesso em 07/12/2010

Institute for Healthcare Improvement (IHI). *Introduction to Trigger Tools for Identifying Adverse Events*. 2008. Disponível em: <http://www.ihl.org/IHI/Topics/PatientSafety/SafetyGeneral/Tools/IntrotoTriggerToolsforIdentifyingAEs.htm>. Acesso em 30/04/2008.

Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-Drug Interactions Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity. *JAMA*. 2003, 289(13):1652-8.

Klasco RK (Ed). *DRUGDEX® System* (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, USA. Disponível em <http://www.periodicos.capes.gov.br>.

Koch-Weser J, Sidel VW, Sweet RH, Kanarek P, Eaton AE. Factors determining physician reporting of adverse drug reactions. Comparison of 2000 spontaneous reports with

surveillance studies at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 1969; 280(1):20–6.

Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, To Err Is Human: Building a Safer Health System. Editors Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine (IOM). Washington, DC 2000.

Lima, DR. Farmacovigilância. In: Lima DR. *Manual de Farmacologia Clínica, terapêutica e toxicológica*. Rio de Janeiro: Medsi, 2004, p. 74-5.

Lima C. Ensaio clínico: vulnerabilidade e relativismo ético. *Acta Med Port.* 2005; 18: 221-6.

Lozana JA, Iguchi T. Amostragem aleatória simples: módulo 5. 1997. Escola Nacional de Saúde Pública. Serviço de Bioestatística.

Magalhães SMS, Carvalho WS. Reações adversas a medicamentos. In: Gomes MJVM & Reis AMM. (organizadores). *Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar*. São Paulo: Editora Atheneu, 2001.

Martins M, Travassos C, Noronha JC. Sistema de Informações Hospitalares como ajuste de risco em índices de desempenho. *Rev Saúde Pública* 2001; 35(2): 185-92.

Mathias TAF, Soboll MLMS. Confiabilidade de diagnósticos nos formulários de autorização de internação hospitalar. *Rev Saúde Pública.* 1998; 32(6): 526-32.

Mendes W, Travassos C, Martins M, Noronha JC. Revisão dos estudos de avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospitais. *Rev Bras Epidemiol* 2005; 8(4): 393-406.

Mendes MCP, Pinheiro RO, Avelar KES, Teixeira JL, Silva GMS. História da Farmacovigilância no Brasil. *Rev. Bras. Farm.* 2008; 89(3): 246-251.

Miller GC, Britth HC, Valenti L. Adverse drug events in general practice patients in Australia. *Med J Aust.* 2006; 184(7):321-4.

Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care.* 2004;13(4): 306-14.

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; 30(2): 239-45.

Organização Nacional de Acreditação (ONA). Disponível na Internet: <http://www.ona.org.br/>. Acesso em 22/12/2008.

Otero MJ, Dominguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patologia emergente. *Farma Hosp.* 2000; 24(4): 258-66.

Romero AV, Malone DC. Accuracy of adverse-drug-event reports collected using an automated dispensing system. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005; 62:1375-1380.

Resar RK, Rozich JD, Classen D. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. *Qual Saf Health Care.* 2003;12(Suppl II):ii39–ii4.

Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *The Lancet.* 1998; 351(9110):1200-1.

Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para discussão e perspectivas. *Cad Saúde Pública.* 1998; 14(2):237-63.

Rozenfeld S. Agravos provocados por medicamentos em hospitais do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2007; 41(10): 108-115.

Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care.* 2003; 12(3): 194-200.

Runciman WB, Webb RK, Helps SC, Thomas EJ, Sexton EJ, Studdert DM, Brennan TA. A comparison of iatrogenic injury studies in Australia and the USA II: reviewer behavior and quality of care. *Int J Qual Health Care.* 2000; 12 (5):379-88.

Santos H, Iglésias P, Fernández-Llimós F, Faus MJ, Rodrigues LM. Segundo Consenso de Granada sobre problemas relacionados com medicamentos. Tradução intercultural de Espanhol para Português (europeu). *Acta Médica Portuguesa.* 2004; 17: 59-66.

Sevalho G. Farmacoepidemiologia: Bases históricas, conceituais e operacionais. In: Gomes MJVM, Reis AMM. *Ciências Farmacêuticas Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar.* São Paulo: Ed. Atheneu, 2001.

Sweetman S (Ed). *Martindale: The Complete Drug Reference.* London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em <http://www.periodicos.capes.gov.br>.

Tatro DS. Drug interaction facts. 2009

The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO). 2007 National Patient Safety Goals. Disponível na Internet:

[http://www.jointcommission.org/PatientSafety/NationalPatientSafetyGoals/07\\_npsgs.htm](http://www.jointcommission.org/PatientSafety/NationalPatientSafetyGoals/07_npsgs.htm). Acesso em: 22/12/2008.

The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention - NCCMERP. About medication erro. Disponível em: <http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>. Acessado em: 30/03/2008.

[Thürmann PA](#). Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals. Drug Safety. 2001; 24(13):961-8.

Veras CMT, Martins MS. A confiabilidade dos dados nos formulários de autorização de internação hospitalar (AIH), Rio de Janeiro, Brasil. Cad Saúde Pública. 1994; 10 (3): 339-55.

Wax PM. Elixirs, Diluents, and the Passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Ann Intern Med. 1995; 122(6):456-61.

World Health Organization (WHO). The role of National Centres. Technical Report Series. Genebra, n. 498, 1972. Disponível em <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22676>. Acesso em: 20/07/2007.

World Health Organization (WHO). International statistical classification of disease and related health problems. 10th rev. Geneva: World Health Organization, 1992 [online]. Available from URL: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/> [Accessed 2010 Jun 26]

World Health Organization (WHO). Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. 2000 Disponível em: <http://www.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2934e?cl=search#Jh2934e>. Acesso em: 22/04/2008.

World Health Organization (WHO). The importance of Pharmacovigilance - [Safety Monitoring of Medicinal Products](#). Geneva, 2002. Disponível em: <http://www.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e>. Acesso em: 18/04/2008.

World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC). Disponível em <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=13140&mn=1514#3>. Acesso em 27/12/2010.

World Health Organization (WHO). Project to Develop the International Classification for Patient Safety Report on the Results of the Web-Based Modified Delphi Survey of the International Classification for Patient Safety. 8 June 2007. Disponível em: [http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/ps\\_modified\\_delphi\\_survey.pdf](http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/ps_modified_delphi_survey.pdf). Acesso em 10/01/2011

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC classification index with DDDs. Oslo: World Health Organization, 2009 [online]. Disponível em: <http://www.whooc.no/atcddd/>. Acesso em: 26/06/2010

WHO [cited 2010 sep 29]. World Alliance for Patient Safety. . Geneva: World Health Organization (SW). Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/worldalliance/en/>. Acesso em: 29/09/2010

Zhan C, Miller MR. Administrative data based patient safety research: a critical review. Qual Saf Health Care. 2003;12(Suppl 2):ii58-63.

<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?acao=11&id=22450>

# **Anexos**

## Anexo I

### FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS – EAM EM HOSPITAL

Nome do avaliador	Data
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>

#### 1. IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

##### 1.1 Título do artigo

---

---

---

##### 1.2 Autores

---

---

---

##### 1.3 Nome do periódico

---

##### 1.4 Abreviatura do periódico

---

##### 1.5 Volume

##### Número

##### Páginas

##### Ano

---

---

---

---

#### 2. CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

##### 2.1 Número

##### 2.2 Sexo

Feminino

Masculino

Sem informação

##### 2.3 Faixa etária (descrever)

Média Idade (IC)

Mediana Idade (IC)

##### 2.4 País de realização do estudo

---

##### Observações:

---

#### 3. IDENTIFICAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS (EAM)

##### 3.1 Definição de EAM

Sem informação

---

---

---

3.2 Técnica de identificação de EAM      Sem informação  9

---

---

---

**3.3 Causalidade do EAM**

**3.3.1 Define causalidade**      **Sim**      **Não**      **Sem informação**  
 1       0       9  
Se sim, como?

---

---

---

**3.3.2 Ajuste para morbidade**      **Sim**      **Não**      **Sem informação**  
 1       0       9  
Se sim, como?

---

---

---

**3.4 Caracterização do EAM**

**3.4.1 Quanto à severidade**      **Sim**      **Não**      **Sem informação**  
 1       0       9  
Se sim, como?

---

---

---

**3.4.2 Quanto à evitabilidade**      **Sim**      **Não**      **Sem informação**  
 1       0       9  
Se sim, como?

---

---

---

<b>4. RESULTADOS</b>
----------------------

**4.1 Frequência de EAM**

--



**4.2 Frequência de medicamentos envolvidos**  
**4.2.1 Por classe terapêutica**

Sem informação 9

**4.2.2 Por medicamento**

**4.3 Frequência por caracterização do EAM**

**4.3.1 Quanto à severidade** Sem informação 9

**4.3.2 Quanto à evitabilidade** Sem informação 9

**4.4 Fatores associados (com ajuste) com significância estatística** Sem informação 9

**5. OBSERVAÇÕES**

## Anexo II

### FICHA DE COLETA DOS MEDICAMENTOS (FCM)

Número do prontuário:	Observações:
Data da internação:       /       /	
Data da saída:       /       /	

Medicamento																								

### Anexo III

## ROTEIRO DE PREENCHIMENTO DA FICHA DE COLETA DOS MEDICAMENTOS (FCM)

- 1) Preencher o campo referente ao Número do Prontuário, a data de internação e a data da alta para cada paciente. Observar que a alta deve ser no mês correspondente à coleta.
- 2) Os dias de internação devem ser preenchidos na primeira linha, dia a dia.
- 3) Transcrever os medicamentos prescritos no primeiro dia da internação. Em seguida acrescentar os nomes dos medicamentos prescritos nos dias subsequentes.

*Obs. Quando o paciente estiver na emergência ou na UTI este período deve ser desconsiderado. Anotar o(s) período(s) de UTI no campo*

*Observações da FCM.*

- 4) Quando um medicamento é prescrito e administrado durante o dia (24hs), a célula deve ser preenchida com a letra S.
- 5) Quando um medicamento é prescrito se necessário (SN) e não foi administrado, pelo menos uma vez durante o dia (24hs), a célula deve ser preenchida com a letra “N”.
- 6) Quando um medicamento prescrito não foi administrado, em nenhuma vez durante o dia (24hs), por estar em falta na farmácia (Ex: NH na folha de prescrição, notas da enfermagem, etc), a célula deve ser preenchida com as letras “NH”.
- 7) Quando um medicamento prescrito não foi administrado, em nenhuma vez durante o dia (24hs), por razão desconhecida, a célula deve ser preenchida com as letras “NA”.
- 8) Quando um medicamento passa a não ser mais prescrito, a célula deve ser preenchida com as letras “NP” (Ex: término do tratamento, suspensão abrupta por EAM, suspensão por razão desconhecida, substituição, etc).

## Anexo IV

### FICHA DE COLETA DE DADOS EAM

<b>Número do prontuário:</b>	<b>Data da coleta:</b> /     /
<b>Data de nascimento:</b> /     /	<b>Sexo:</b> F ( )     M ( )
<b>Diagnóstico principal:</b>	<b>CID10:</b>
<b>Diagnóstico secundário:</b>	<b>CID10:</b>
<b>Data da internação:</b> /     /	<b>Data da saída:</b> /     /
<b>Raça:</b> <b>Escolaridade:</b>	<b>Vínculo empregatício:</b>

Rastreador encontrado	Rastreador (data de início)	EAM		EAM (data de início)	Categoria do dano	Descrição e evolução do EAM
		Sim	Não			

## Anexo V

### RASTREADORES

<b>R1</b> Antialérgicos	<b>R6</b> Antidiarréicos	<b>R8</b> Glicemia < 50 mg/dL	<b>R16</b> Sedação excessiva/ sonolência/ torpor/ letargia/ hipotensão/ queda
		<b>R9</b> Exame positivo para <i>C. difficile</i> nas fezes	
<b>R2</b> Coagulantes	<b>R7</b> Resina de troca iônica	<b>R10</b> PTT > 100 segundos	<b>R17</b> <i>Rash</i> cutâneo
<b>R3</b> Antagonista Benzodiazepínico	<b>R14</b> Uso de digoxina + clínica (arritmia, bradicardia, náuseas, vômitos, anorexia, alterações visuais)	<b>R11</b> INR > 6	<b>R19</b> Transferência para nível de cuidado mais complexo
		<b>R12</b> Leucócitos < 3,000	
<b>R4</b> Antieméticos	<b>R18</b> Interrupção abrupta da medicação	<b>R13</b> Plaquetas <50,000	<input type="checkbox"/> Buscar na ficha de prescrição <input type="checkbox"/> Buscar nos exames laboratoriais <input type="checkbox"/> Buscar na evolução do paciente
<b>R5</b> Antagonista de opióide		<b>R15</b> Elevação da creatinina sérica	

## **Anexo VI**

### **ROTEIRO PARA EXTRAÇÃO DOS RASTREADORES**

- 1) Conferir a data da internação do prontuário para verificar se está dentro do período selecionado.
- 2) Verificar a presença de rastreador (R) entre os exames laboratoriais.
- 3) Verificar a presença de R entre os medicamentos prescritos.
- 4) Verificar a presença de R nas notas de enfermagem e nas folhas de evolução médica e de enfermagem.
- 5) Anotar a data em que ocorreu um critério de rastreamento.
- 6) Não considerar R suspensão abrupta se ocorreu:
  - mudança de dose, substância (exemplos: um antihipertensivo por outro, um benzodiazepínico por outro), via de administração, número de doses/dia
  - prescrição SN não ministrada
  - final de tratamento (antimicrobiano por x dias)
  - razão administrativa (por exemplo, não há na farmácia, ausência de registro por alguns dias)
- 7) Quanto um EAM for identificado e não está relacionado a um rastreador ele deve ser anotado.

## Anexo VII

# FORMULÁRIO PARA EXTRAÇÃO DE DADOS PARA CÁLCULO DO ÍNDICE DE CO-MORBIDADE DE CHARLSON (ICC)

### FICHA DE CO-MORBIDADES

id	Identificação	###
np	Número do prontuário	#####
iu	Internamento de urgência	#
ie	Internamento eletivo	#
da	Diagnóstico de admissão	_____
	Cida CID de admissão	_____
Ds	Diagnóstico de saída	_____
	Cids CID saída	_____
pc	presença de comorbidade	#
	com1 Comorbidade 1	_____
	com2 Comorbidade 2	_____
	com3 Comorbidade 3	_____
	com4 Comorbidade 4	_____
	com5 Comorbidade 5	_____
	com6 Comorbidade 6	_____

### CO-MORBIDADES

im	Infarto do miocárdio	#
icc	Insuficiência cardíaca congestiva	#
dvp	Doença vascular periférica	#
	dm Demência	#
dc	Doença cerebrovascula	#
dpc	Doença pulmonar crônica	#
dtc	Doença do tecido conjuntivo	#
	ul Úlcera	#
	hp Hemiplegia	#
drgm	Doença renal grave ou moderada	#
	tm Tumor	#
	lc Leucemia	#
	li Linfoma	#
tmm	Tumor maligno e metástase	#
	sida SIDA	#
dsc	Diabetes leve sem complicação	#
dcc	Diabetes com complicação	#
dcf	Doença crônica do fígado ou cirrose	#
dfgm	Doença do fígado grave ou moderada	#
	obs Observações	_____

## Anexo VIII

### **ROTEIRO PARA EXTRAÇÃO DE DADOS PARA CÁLCULO DO ÍNDICE DE CO-MORBIDADE DE CHARLSON (ICC)**

- 1) Conferir número do prontuário
- 2) Conferir a data da internação do prontuário para verificar se está dentro do período selecionado
- 3) Verificar e registrar se a internação foi de urgência/emergência ou eletiva – informação presente na folha de internação. Obs. Internações eletivas vem com a autorização do serviço que realizou a solicitação.
- 4) O diagnóstico de admissão deve ser identificado e anotado, bem como o seu CID. Ele está presente na folhar de internamento.
- 5) O diagnóstico de saída deve ser identificado e anotado, bem como o seu CID. Ele está presente no espelho da AIH. Obs. Cuidado com prontuários em que ocorreu encerramento administrativo durante o internamento, pois o diagnóstico deve ser extraído do último espelho da AIH.
- 6) Para a identificação das co-morbidades, efetuar a leitura do prontuário nos campos abaixo:
  - Folha de admissão hospitalar
  - Folhas de prescrição de medicamento
  - Resumo de alta hospitalar
  - Folha de anestesia
  - Início da evolução médica diária
  - Folha de anamnese
- 7) As morbidades encontradas nos campos acima, deverão ser anotadas.
- 8) Verificar a presença ou não das co-morbidades relacionadas os ICC, anotando sim quando a co-morbidade está presente e não quando ausente.
- 9) Detalhamento sobre cada co-morbidade

#### Infarto agudo do miocárdio

Inclui paciente com história de um ou mais infartos do miocárdio, definidos ou prováveis; pacientes hospitalizados que possuíam alterações eletrocardiográficas e/ou enzimáticas.



Insuficiência cardíaca congestiva. Inclui paciente com dispnéia paroxística noturna ou ao esforço e que tenham respondido com melhora sintomática (ou no exame físico) a digitálicos, diuréticos ou agentes que reduzem pós-carga. Não inclui pacientes que estão em uso de medicação, mas sem melhora nos sintomas ou melhora observada no exame físico.

Doença vascular periférica. Inclui paciente com claudicação intermitente, ou aqueles com insuficiência arterial aguda, gangrena ou com aneurisma torácico ou abdominal tratado.

Demência. Inclui pacientes com déficit cognitivo crônico.

Doença cerebrovascular. Inclui pacientes com antecedentes de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório.

Doença pulmonar crônica. Inclui pacientes que apresentam: ataques dispnéicos (asma); dispnéia com a atividade leve ou moderada, com ou sem tratamento; dispnéia em repouso, apesar do tratamento; necessidade constante de oxigênio; retenção de CO<sub>2</sub> ou com PO<sub>2</sub> abaixo de 50torr.

Doenças do tecido conjuntivo. Inclui pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite, doença mista do tecido conjuntivo, polimialgia reumática e artrite reumatóide moderada a grave.

Úlcera. Inclui pacientes que necessitaram de acompanhamento para o tratamento de úlcera, incluindo aqueles com sangramento de úlceras.

Hemiplegia. Inclui pacientes portadores de paraplegia ou hemiplegia provenientes de acidente vascular cerebral ou outra condição.

Doença renal grave ou moderada. Doença renal grave inclui pacientes em diálises, transplantados, e com uremia. Insuficiência renal moderada inclui pacientes com creatinina sérica >3 mg%. Não considerar insuficiência renal leve, inclui aqueles com

creatinina sérica de 2-3mg%. Toda vez que relatada insuficiência renal, verificar os dados de creatinina.

Tumor. Incluem pacientes com tumores sólidos sem metástase documentada, mas tratados pelo menos nos últimos cinco anos, inclui câncer de mama.

Leucemia. Inclui pacientes com leucemia mielóide aguda e crônica, e leucemia linfocítica aguda e crônica e policitemia vera.

Linfoma. Inclui pacientes com linfoma de Hodgkin, mieloma e outros linfomas.

Tumor maligno, metástase. Inclui pacientes com metástase de tumores sólidos, incluindo mama, pulmão, cólon e outros tumores.

## SIDA

Diabetes leve, sem complicação. Diabete leve inclui todos os outros diabéticos tratados com insulina ou antidiabético de uso oral, não controlados apenas com dieta.

Diabetes com complicação. Diabete grave inclui pacientes com retinopatia, neuropatia ou nefropatia. Diabete moderado inclui pacientes que possuem internação prévia por cetoacidose, como hiperosmolar, ou controle. E aqueles com início juvenil ou diabético frágil.

## Doença crônica do fígado ou cirrose

### Doença do fígado grave ou moderada

Doença grave do fígado inclui pacientes em diálise, transplantados, e aqueles com uremia. Doença hepática moderada consiste em cirrose com hipertensão portal, mas sem sangramento, e doença hepática leve consiste em cirrose sem hipertensão portal ou hepatite crônica.

## Anexo IX

### FICHA DE COLETA DE DADOS EAM – INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

Formulário complementar

v1id identificação	###
v2np número do prontuário	#####
v3vp vínculo previdência	_____
v4prf profissão	_____
v5alta paciente de alta	#
v6trans paciente transferido	#
v7obito paciente foi a óbito	#
v8uti paciente usou UTI	#
v19csh custo com serviço hospitalar	#####.##
v20csp custo com serviço profissional	#####.##
v21ct custo total	#####.##
v22aci atendimento cirúrgico	#
v22acl atendimento clínico	#

# **Apêndice**

## PARECER 039/2009-CEP



### PARECER 039/2009-CEP

Súmula: Avaliação de proposta de projeto de Tese de Doutorado, tendo como pesquisadora responsável Fabíola Giordani Cano.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, analisou na sessão ordinária do dia 19/02/2009, Ata 001/2009 - CEP, o processo CR nº 26089/2008, referente ao projeto de Tese de Doutorado intitulado "Eventos adversos a medicamentos no ambiente hospitalar" tendo como pesquisadora responsável Fabíola Giordani Cano, cujo objetivo geral é "Conhecer a ocorrência de eventos adversos a medicamentos em um Hospital Público de ensino para estimar as suas frequência, gravidade e tipo, e para oferecer elementos aos gestores do sistema de saúde que permitam monitorá-los, diminuir a incidência dos mesmos e melhorar a qualidade da atenção ao paciente".

Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e/ou a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

Cascavel, 03 de março de 2009.

Dra. **MARISTELA JORGE PADOIN**

Coordenadora do CEP/Unioeste

