



**Escola Nacional
de Saúde Pública**

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**Eventos adversos relacionados com o medicamento em
contexto intra-hospitalar**

Análise nos Hospitais Públicos Portugueses 2013-2015

XLV Curso de Especialização em Administração Hospitalar

Mavilde da Conceição Alves Vitorino

Junho de 2018



**Escola Nacional
de Saúde Pública**

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**Eventos adversos relacionados com o medicamento em
contexto intra-hospitalar**

Análise nos Hospitais Públicos Portugueses 2013-2015

Trabalho de Campo apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à
obtenção do grau de Especialista em Administração Hospitalar realizado sob
a orientação científica do Professor Doutor Paulo Sousa

Junho de 2018

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, ao Professor Doutor Paulo Sousa, pelo olhar crítico, rigor científico, disponibilidade e consideração com que sempre me orientou neste percurso, tendo contribuído decisivamente para o desenvolvimento e conclusão deste trabalho de campo.

À Professora Doutora Sílvia Lopes, pela sua orientação crítica e construtiva nos seminários de trabalho de campo.

Ao Professor Doutor Pedro Aguiar, pela sua orientação na análise estatística dos dados.

À Dr.^a Isabel Andrade, pela sua revisão das referências bibliográficas.

À Dr.^a Ana Lynce, pelos seus esclarecimentos ao nível da codificação clínica.

À Administração Central do Sistema de Saúde, pela disponibilização dos dados utilizados neste estudo.

Aos meus companheiros, do “tempo parcial do curso”, com que estabeleci fortes laços de amizade e com quem partilhei conhecimentos, momentos de boa disposição e descontração que contribuíram para levar este percurso até ao fim de uma forma saudável.

A Zélia, pela enorme amizade, apoio, presença constante nos momentos difíceis e pela sua ajuda incansável ao nível do *Microsoft Excel*.

À minha princesa Raquel, por estar sempre presente com aquele sorriso contagiante, com mensagens, beijos carinhosos e pela sua paciência infindável para o meu cansaço e fins de semana perdidos.

Ao Sérgio, pelo amor incondicional, carinho, companheirismo, amparo e aconchego nos momentos difíceis. Pelo incentivo para frequentar este curso e pelas sugestões a este trabalho, ajudando a torna-lo mais claro.

RESUMO

Introdução: Os eventos adversos relacionados com o medicamento (EARMs) que ocorrem na fase intra-hospitalar representam umas das causas mais frequentes de lesões, com um impacto significativo na morbidade, mortalidade e nos custos hospitalares. Apesar da relevância destes eventos, ainda continuam insuficientemente estudados. O presente estudo teve como objetivo analisar os EARMs que ocorreram no contexto intra-hospitalar, a sua associação com a mortalidade e a duração de internamento.

Metodologia: Estudo observacional retrospectivo, realizado com base em informação dos hospitais públicos portugueses no triénio 2013-2015. Eventos identificados através dos códigos E850-858.9 e E930-949.9 da ICD-9-CM com a variável PNA-“Não”, constantes na base de dados de morbidade hospitalar.

Resultados: Nos 3.041.443 episódios analisados, 60.521 apresentavam pelo menos um EARM, dos quais 28.5% (17.213) ocorreram na fase intra-hospitalar. As classes de medicamentos mais frequentes associadas aos EARMs intra-hospitalares foram as anti-neoplásicas/imuno-supressoras, antibióticos e esteroides. As características da população associadas a um maior risco foram as admissões do foro médico, os diagnósticos principais - leucemia mieloide, síndrome nefrótica, pneumonia -, maior número de diagnósticos secundários e de dias de internamento. Os episódios com EARMs intra-hospitalares apresentaram mortalidade e duração de internamento superior. Os EARMs intra-hospitalares estavam diretamente associados a um aumento da duração de internamento em 8.18 dias.

Conclusão: A frequência de EARMs intra-hospitalares foi de 0.6% do total de episódios analisados, apresentando associação com o prolongamento da duração de internamento. Foram identificadas classes de medicamentos e características da população com maior risco para a ocorrência de EARMs. Estes resultados podem ser um contributo importante para ajudar a priorizar as necessidades e direcionar intervenções mais eficazes na redução dos EARMs e respetivas consequências clínicas e financeiras.

Palavras-chave: Eventos adversos relacionados com o medicamento, dados administrativos, doentes hospitalizados e classificação internacional de doenças.

ABSTRACT

Introduction: In-hospital adverse drug events (ADE) represent one of the most frequent cause of injuries with a significant impact in the morbidity, mortality and hospital costs. Despite their importance, these events are still poorly studied. The objectives of the present study were to analyze the intra-hospital ADE, the association with mortality and lengths of stay.

Methodology: A retrospective observational study based on information from the Portuguese public hospitals in the 2013-2015 triennium. The ADE were identified using the codes E850-858.9 and E930-949.9 from ICD-9-CM with the PNA variable- "No", available in hospitals morbidity databases.

Results: Overall 3.041.443 cases were analyzed, 60.521 presented at least one ADE from which 28,5 % (17.213) occurred in hospital context. The most frequent drugs classes associated with ADE were the anti-neoplastics/immune-suppressors, antibiotics and steroids. Population features associating to greater risk were medical admissions, the diagnosis- myeloid leukemia, nephrotic syndrome, pneumonia-, higher number of secondary diagnosis and increased length of stay. Episodes with in-hospital ADE presented a significant higher mortality and lengths of stay. ADE inpatients were shown to be directly associated with an increase in the length of hospital stay at 8.18 days.

Conclusions: The frequency of in-hospital ADE was 0.6% of the total episodes analysed, showing association with the extension of the lengths of stay. Classes of medications have been identified and characteristics of population with greatest risk for the occurrence of ADE. These results can be an important contribution to prioritize needs and address effective interventions to reduce ADE and respective clinical and financial consequences.

Keywords: Adverse drug events, administrative data, hospitalized patient, International classification of diseases.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO	3
2.1 QUALIDADE EM SAÚDE.....	3
2.2 SEGURANÇA DO DOENTE E EVENTOS ADVERSOS.....	4
2.3 EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS COM O MEDICAMENTO	6
2.4 METODOLOGIAS PARA DETERMINAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS	10
3. OBJETIVOS.....	15
4. METODOLOGIA.....	17
4.1 TIPO DE ESTUDO	17
4.2 FONTE DE DADOS	17
4.3 POPULAÇÃO EM ESTUDO E CRITÉRIOS DE SELEÇÃO.....	17
4.5 DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS EM ESTUDO	19
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
5. RESULTADOS	25
5.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	25
5.2 POPULAÇÃO COM EARMS INTRA-HOSPITALARES E POPULAÇÃO RANDOMIZADA SEM EARMS.....	31
6. DISCUSSÃO	39
7. CONCLUSÃO	51
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
ANEXOS	59
ANEXO I – LISTA DE E-CÓDIGOS IAM.....	61
ANEXO II – LISTA DE E-CÓDIGOS RAM	63
ANEXO III - ANÁLISE BIVARIADA DA MORTALIDADE.....	65
ANEXO IV - ANÁLISE BIVARIADA DIAS DE INTERNAMENTO	67

Índice de tabelas

Tabela 1 - Estudos sobre EArMs com base em dados administrativos.....	8
Tabela 2 - População de risco para os EArMs.....	9
Tabela 3 - Recodificação da variável tipo de admissão.....	20
Tabela 4 – “Top 6” diagnóstico principal	21
Tabela 5 – Recodificação da variável PNA.....	22
Tabela 6 – Codificação da variável EArM intra-hospitalar	22
Tabela 7 – Recodificação da variável destino após alta em mortalidade	23
Tabela 8 – Frequência de episódios sem e com EArMs.....	25
Tabela 9 – Caracterização dos episódios totais, sem EArMs e com EArMs intra-hospitalares (ano, faixa etária, género).....	26
Tabela 10 - Caracterização dos episódios totais, sem EArMs e com EArMs intra-hospitalares (tipo de admissão, tipo de tratamento, diagnóstico principal e diagnósticos secundários)	27
Tabela 11 – Frequência de E-códigos de EArMs subdivididos em IAM e RAM	28
Tabela 12 – Frequência de E-códigos IAM e RAM intra-hospitalares (ano, faixa etária e género)	28
Tabela 13 – Análise bivariada da ocorrência EArMs intra-hospitalares (faixa etária e género) ...	31
Tabela 14 – Análise bivariada da ocorrência de EArMs intra-hospitalares (tipo de admissão e de tratamento, diagnósticos principal, diagnósticos secundários e dias de internamento)	32
Tabela 15 – Regressão logística binária. VD: EArMs intra-hospitalares	34
Tabela 16 – Regressão logística binária. VD: mortalidade	35
Tabela 17 – Comparação dias internamento entre episódios com e sem EArMs intra-hospitalares	36
Tabela 18 – Regressão linear. VD: dias de internamento	37

Índice de figuras

Figura 1 - Fluxograma da seleção da população em estudo	18
Figura 2 – Frequência de E-códigos de EArMs por local de ocorrência.....	28
Figura 3 – Distribuição de E-códigos intra-hospitalares (faixa etária e género)	29
Figura 4 – Classes de medicamentos mais frequentes associadas RAM Intra-hospitalar	29
Figura 5 – Classes de medicamentos mais frequentes associadas IAM Intra-hospitalar	30
Figura 6 – Frequência de episódios com e sem EArMs intra-hospitalares por “top 6” diagnóstico principal	33
Figura 7 – Mortalidade nos episódios com e sem EArMs intra-hospitalares	34
Figura 8 – Duração de internamento nos episódios com e sem EArMs intra-hospitalares	36

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACSS – Administração Central do Sistema de Saúde, I.P.;

BDMH – Base de dados de morbilidade hospitalar;

DM – Demora média;

EA – Eventos adversos;

EArM – Evento adverso relacionado com o medicamento;

GDH – Grupo de diagnóstico homogêneo;

IAM – Intoxicação acidental por medicamentos;

ICD – *International Classification of Diseases*;

ICD – 9 – CM - *International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification*;

LMA - Leucemia mieloide aguda;

MS – Ministério da Saúde;

OMS – Organização Mundial de Saúde;

OR – *Odds ratio*;

PNA – Presente na admissão;

RAM – Reação adversa ao medicamento;

SNS – Serviço nacional de saúde;

TM – Taxa de mortalidade;

WHO – *World Health Organization*.

1. INTRODUÇÃO

No âmbito do XLV Curso de Especialização em Administração Hospitalar foi requerido a elaboração de um trabalho de campo para a obtenção do grau de especialista em administração hospitalar tendo-se optado pelo tema de eventos adversos relacionado com o medicamento (EArMs).

Esta tipologia de eventos adversos é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma lesão nociva e involuntária resultante da utilização de um medicamento e que ocorre em doses usadas no doente para profilaxia, diagnóstico, terapia ou modificação de funções fisiológicas (WHO, 2009). Nesta definição está incluída a reação adversa ao medicamento e a intoxicação acidental por medicamentos, desde que resultem em lesão.

Os EArMs são uma das principais preocupações ao nível da segurança do doente uma vez que representam uma das causas mais frequentes de lesão, ao nível mundial, tendo como consequência a morte de milhares de doentes por ano (WHO, 2016). Estudos internacionais evidenciam que entre 21.3% a 0.7% dos doentes hospitalizados, apresentam EArMs (Laatikainen *et al.*, 2017 ; Amelung *et al.*, 2017 ; Poudel *et al.*, 2017; Martins; Giordani ; Rozenfeld, 2014 ; Parikh *et al.*, 2014). Estes eventos, para além de terem um impacto significativo na mortalidade e morbilidade, também estão associados a um aumento dos custos em saúde (Poudel *et al.*, 2017 ; Weiss ; Elixhauser, 2013). Ao nível mundial os custos anuais foram estimados em 42 biliões de dólares, representando, aproximadamente, 1% das despesas totais de saúde (WHO, 2016).

Em Portugal a evidência existente também aponta para uma elevada taxa de EArMs em hospitais. No estudo elaborado por Sousa *et al.* (2018) em nove hospitais públicos de cuidados agudos, utilizando a metodologia de revisão do processo clínico, identificaram uma incidência de 12.5% de eventos adversos, dos quais 9.8% associados a erros de medicamentos, sendo o terceiro evento adverso mais frequente. De acordo com outros estudos realizados nos hospitais públicos portugueses, utilizando informação de tipo administrativo, 1.46% e 1.88% dos doentes internados apresentaram pelo menos um EArM (Scripcaru ; Mateus ; Nunes, 2017 e Sousa-Pinto *et al.*, 2018).

Face ao descrito anteriormente torna-se notório que estudos realizados em hospitais de diversos países identificaram uma elevada frequência de EArMs, mas com significativa heterogeneidade. Dado que muitos desses eventos poderiam ser prevenidos, existe um interesse crescente em os identificar de forma efetiva e implementar estratégias de prevenção bem sucedidas, com a finalidade de melhorar a segurança do doente e a eficiência hospitalar (Amelung *et al.*, 2017). Segundo Sheng-Li *et al.* (2017) a avaliação do desempenho clínico dos serviços e organizações de saúde é crucial para se conduzir à excelência na qualidade de cuidados e alcançar um desempenho mais eficaz.

A frequência dos eventos adversos tem sido apurada com base em diferentes metodologias, com o recurso a uma diversidade de fontes de dados incluindo a revisão de processos clínicos, observação direta, sistemas de notificação de incidentes, sistemas baseados em dados administrativos entre outros (Rafter *et al.*, 2015).

A utilização de dados administrativos com base na *International Classification of Diseases* como suporte para monitorizar os eventos adversos que ocorrem durante o internamento hospitalar (intra-hospitalares), tem vindo a ganhar relevância na última década pelo facto de requererem menos recursos e estarem prontamente disponíveis (Maass *et al.*, 2015).

No entanto, importa salientar que a análise dos eventos adversos através dos dados administrativos pode detetar eventos que ocorreram antes da admissão. A aplicação da codificação com “presente na admissão” (PNA) possibilitou uma análise mais fidedigna dos eventos adversos ocorridos na fase intra-hospitalar, na medida que permitiu diferenciar os eventos presentes na data de admissão hospitalar com os que foram adquiridos durante o internamento hospitalar (Goldman *et al.*, 2011).

Nos estudos realizados em Portugal com base em dados administrativos ainda não contemplavam o indicador PNA. A presença deste novo indicador na codificação clínica é muito importante pois permite identificar claramente os EArMs que ocorreram dentro do hospital.

Neste contexto, este trabalho pretende analisar os EArMs que ocorreram no contexto intra-hospitalar, a sua associação com a mortalidade e a duração de internamento, no triénio 2013-2015, após a aplicação do indicador PNA. Para a concretização desses objetivos irá ser efetuado um estudo observacional retrospectivo, sendo utilizada a base de dados de morbilidade hospitalar nacional (BDMH) gentilmente disponibilizada pela Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS).

Os motivos subjacentes à realização deste estudo prendem-se com o facto de os EArMs intra-hospitalares terem um significado clínico e económico relevante, por não ser conhecida a verdadeira dimensão destes eventos adversos com base no indicador PNA e, ainda, pela convicção que só com o conhecimento da verdadeira dimensão dos eventos adversos se poderão implementar medidas para melhorar a qualidade dos cuidados prestados e contribuir para uma maior eficiência nos hospitais portugueses.

Este trabalho está estruturado em seis capítulos: i) enquadramento teórico, onde são descritos os principais conceitos, definições e evidência associadas à qualidade, segurança do doente e eventos adversos; ii) os objetivos deste estudo; iii) a metodologia, onde constam os métodos utilizados para a prossecução dos objetivos; iv) os resultados obtidos, onde são apresentados os resultados do estudo estruturados de acordo com os objetivos definidos; v) a discussão dos resultados à luz da evidência disponível e, por fim, vi) a conclusão onde são apresentadas as principais reflexões que emergem deste trabalho, assim como as sugestões para futuras investigações.

2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

2.1 QUALIDADE EM SAÚDE

A crescente complexidade dos cuidados de saúde, o aumento de custos, os seus recursos limitados e a evidência de variações na prática clínica e nos resultados em saúde, conduziram a um aumento de interesse das organizações de saúde mundiais em incrementar e avaliar a qualidade em saúde (AHRQ, 2017b).

O *Institute of Medicine* e a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiram qualidade em saúde como o grau em que os cuidados de saúde prestados aumentam a probabilidade de se obter resultados em saúde desejáveis, sendo consistentes com o conhecimento profissional existente na atualidade (WHO, 2009 ; Institute of Medicine, 1990). O *Institute of Medicine* (2001), incorporou no conceito de qualidade em saúde as dimensões de segurança do doente (evitar eventos adversos), centralidade no doente (prestar cuidados de saúde com respeito e contemplação pelas suas necessidades/preferências), oportunidade dos cuidados (assistir os doentes no momento certo), equidade (proporcionar cuidados iguais para necessidades iguais), efetividade dos cuidados de saúde (trabalhar em consonância com as melhores práticas) e eficiência (evitar o desperdício).

Neste sentido, o conceito de qualidade em saúde engloba várias dimensões. Nas últimas décadas a necessidade de garantir cuidados de qualidade em saúde tem conduzido a um afastamento do paradigma da mera monitorização da atividade produtiva e dos custos para um paradigma de incrementação e monitorização da qualidade com ênfase na efetividade dos cuidados de saúde prestados e no uso eficiente dos recursos (Marjoua ; Bozic, 2012). Segundo Lord Kelvin o primeiro passo para se incrementar a qualidade consiste na sua mensuração dado que *"If you cannot measure it, you cannot improve it"* (AHA, 2017, pg.77).

Donabedian (2005) propôs um modelo para a mensuração da qualidade em saúde, ainda amplamente aceite na atualidade, tendo em conta uma abordagem baseada em três dimensões: indicadores de estrutura, de processo e de resultado. A estrutura representa as características das organizações de saúde onde ocorrem os cuidados, o processo corresponde à forma como os cuidados são efetivamente prestados e os resultados são as consequências desses cuidados, resultante da interação entre o doente e o próprio sistema de saúde. Este modelo pressupõe que uma boa estrutura e a realização de bons processos aumentam a probabilidade de bons resultados no entanto, não existem garantias para que tal aconteça (Boto ; Costa ; Lopes, 2008).

Os indicadores de resultados têm sido cada vez mais utilizados para monitorizar e comparar o desempenho dos hospitais (Lingsma *et al.*, 2018). A mortalidade intra-

hospitalar, a readmissão e a duração de internamento são indicadores frequentemente usados para avaliar a qualidade da prestação dos hospitais (Lingsma *et al.*; 2018). No entanto, segundo os mesmos autores, estes indicadores de resultados estão inter-relacionados entre eles e são influenciados por uma multiplicidade de fatores o que afeta a interpretação dos resultados do hospital.

Todos os indicadores, como refere Lopes (2010), apresentam vantagens e limitações, razão pela qual o ideal seria incluir num sistema de avaliação de desempenho os três indicadores - estrutura, processo e resultado - com o objetivo de as vantagens de uns atenuarem as limitações de outros. Também a Entidade Reguladora da Saúde salienta que existe um consenso alargado sobre a utilização de uma abordagem multidimensional para se capturar todas as dimensões associadas à qualidade em saúde (PORTUGAL. ERS, 2018).

Mas, a implementação simultânea de todos indicadores torna-se extremamente difícil, pela escassez dos recursos existentes. Sheng-Li *et al.* (2017) defendem que uma forma viável de contornar esta dificuldade consiste em identificar os indicadores fulcrais para melhorar de forma gradual o desempenho na área da saúde. No estudo realizado por estes autores os *eventos adversos*, os incidentes/erros, a infeção nosocomial e o número de cirurgias/procedimentos foram considerados indicadores chaves para avaliar e melhorar o desempenho hospitalar.

2.2 SEGURANÇA DO DOENTE E EVENTOS ADVERSOS

A segurança do doente, ao longo das últimas décadas, tem sido reconhecida como uma das dimensões indissociáveis da qualidade dos cuidados em saúde (Institute for Healthcare Improvement, 2017 ; Sousa ; Furtado ; Reis, 2008 ; Institute of Medicine, 2001).

A importância da segurança do doente alcançou uma dimensão mundial no final dos anos 90 com a divulgação do relatório "*To Err is Human: Building a Safer Health Care System*" do *Institute of Medicine*. As elevadas taxas de eventos adversos (EAs) demonstradas através de estudos epidemiológicos, levaram a uma reavaliação dos modelos de cuidados que foram utilizados até essa época (Kohn ; Corrigan ; Donaldson, 2000). O impacto do problema deu origem a campanhas, programas e projetos com a finalidade de orientar as ações para melhorar a prática, diminuir os EAs associados a práticas não seguras e incentivar a criação de sistemas de notificação de erros e EAs, com o intuito de melhorar a segurança do doente.

A segurança do doente é definida pela OMS como a redução ao mínimo aceitável, do risco de danos desnecessários relacionadas com os cuidados de saúde (WHO, 2009). O mínimo aceitável consiste na ponderação entre o risco de não realizar o tratamento ou

de realizar outro tratamento com base nos conhecimentos existentes na atualidade, nos recursos disponíveis e no contexto em que foram prestados os cuidados.

Para Hoonhout *et al.* (2010) segurança do doente consiste na ausência de EAs na prestação de cuidados de saúde, constituindo um pré-requisito para a qualidade em saúde. Um EA consiste num incidente que provoca danos ao doente, que podem ser físicos, sociais ou psicológicos, sendo necessário uma intervenção (WHO, 2009).

Os EAs em contexto hospitalar ocorrem com uma frequência preocupante, constituindo um problema sério com consequências graves do ponto de vista clínico, social e económico, constituindo um desafio para a saúde pública (Sousa *et al.*, 2014).

Numa revisão sistemática da literatura internacional - englobando a Espanha, Suécia, Inglaterra, Holanda, Austrália, Nova Zelândia, EUA e Canada -, estimou-se que entre 4% a 17% dos internamentos hospitalares estão associados a EAs e uma proporção significativa destes (um para dois terços) poderiam ser prevenidos (Rafter *et al.*, 2015). Portugal apresenta resultados semelhantes aos estudos citados tendo-se identificado uma frequência de EAs entre 3.7% e 12.5% em estudos realizados na última década (Sousa *et al.*, 2018 ; Sousa-Pinto *et al.*, 2018 ; Marques *et al.*, 2017 ; Sousa *et al.*, 2014). No estudo realizado por Sousa *et al.* (2018), em nove hospitais públicos, estimaram que dos 12.5% EAs ocorridos 3% resultaram em incapacidade permanente, 12.5% em morte e 39.9% dos eventos foram considerados preveníveis.

Ainda relativamente à contribuição dos EAs na mortalidade intra-hospitalar em estudos realizados em três países Europeus - Noruega, Inglaterra, Alemanha - estimaram que a percentagem de mortes que poderiam ser evitadas variava entre 2.9% e 5.2% (Flaatten *et al.*, 2017 ; Hogan *et al.*, 2012 e Zegers *et al.*, 2009).

Flaatten *et al.* (2017) refere que apesar de estar bem visível na literatura científica o impacto dos EAs na mortalidade, ainda existe uma dificuldade na sua mensuração pelo facto de a interligação entre um EA e as suas consequências ser difícil de determinar.

Para além do impacto na mortalidade e morbilidade do doente, os EAs também acarretam um aumento significativo de custos em saúde, geralmente associados ao aumento da duração de internamento e à necessidade de intervenções clínicas adicionais (Rafter *et al.*, 2015 ; Hoonhout *et al.*, 2010). Os custos totais evitáveis foram estimados entre 17 a 29 biliões de dólares só para os EUA (Kohn ; Corrigan ; Donaldson, 2000).

Em Portugal Sousa *et al.* (2014) estimaram que os custos diretos adicionais resultantes dos EAs ascenderam a 470.380.00 euros para os três hospitais Portugueses incluídos no seu estudo. Sousa-Pinto *et al.* (2018), também observou que os episódios de internamento com registo de EAs apresentavam uma média de despesas de hospitalização significativamente superior (3060.7 vs 1759.6 Euros).

2.3 EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS COM O MEDICAMENTO

Os EArMs são um dos eventos adversos não cirúrgicos mais frequentes em contexto hospitalar (Weiss ; Elixhauser, 2013). A ocorrência destes eventos pode ter sérias implicações como a invalidez, morte, aumento da duração de internamento e dos custos (WHO, 2016). Globalmente, o custo associado aos EArMs foi estimado em 42 bilhões de dólares, sendo aproximadamente 1% das despesas totais de saúde global (WHO, 2016).

Os EArMs representam uma preocupação ao nível da segurança do doente, na medida em que são uma principais causas de danos evitáveis nos sistemas de saúde ao nível mundial. Face a esta problemática a WHO definiu a “*Medication Without Harm*” como o terceiro desafio global na segurança do doente (WHO, 2017). Este desafio tem como objetivo principal reduzir em 50% os danos evitáveis relacionados com o medicamento nos próximos 5 anos.

O conceito de EArMs tem sido discutido durante as últimas décadas. Vários autores apresentaram definições distintas, existindo uma grande heterogeneidade de conceitos, o que dificulta a comparação dos resultados entre os diferentes estudos realizados, a avaliação da verdadeira magnitude do problema, assim como as intervenções para o resolver (Pintor-Marmol *et al.*, 2012).

Neste estudo, optou-se por utilizar a definição da OMS publicada no *Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety*, pelo facto de esta classificação definir, harmonizar e agrupar conceitos acordados internacionalmente. Este quadro conceptual foi projetado para se compreender, numa dimensão internacional, os aspetos mais importantes relacionados com a segurança do doente e facilitar a descrição, monitorização, comparação, análise e interpretação da informação tendo como desígnio melhorar a qualidade dos cuidados prestados aos doentes (WHO, 2009). Segundo a OMS um EArM consiste numa lesão nociva e não intencional que ocorre em doses usadas no doente para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou modificação de funções fisiológicas, resultante da intervenção clínica relacionada com o medicamento (WHO, 2009). Nesta definição está incluída a *reação adversa ao medicamento* (RAM) e a *intoxicação acidental por medicamentos* (IAM), mas não inclui erros na prescrição, fornecimento ou administração de medicamentos a menos que resultem em lesão.

A RAM pode surgir mesmo quando um medicamento é corretamente prescrito e administrado nas doses e frequências corretas ou em quantidades inferiores (Hart ; Ford, 2007). No entanto a IAM é o resultado de erros de medicação que podem surgir quando o medicamento é administrado em dose superior à indicada, sem prescrição ou por engano (Hart ; Ford, 2007).

Apesar de todos os progressos na segurança do doente desde o relatório *To Err is Human* do *Institute of Medicine*, os EArMs permanecem extremamente comuns. Numa meta-

análise recente, efetuada por Laatikainen *et al.* (2017), com o objetivo de analisar o estado atual da segurança da medicação no mundo ocidental, estimaram que 19% dos doentes internados tiveram pelo menos um EArM, dos quais 32.3% foram considerados evitáveis.

Face a enorme importância clínica e epidemiológica dos EArMs, nos últimos anos foram realizados inúmeros estudos utilizando diferentes metodologias para estimar a sua frequência, apresentando uma elevada heterogeneidade de resultados. Os estudos analisados evidenciaram que entre 21.3% a 0.7% dos doentes hospitalizados apresentaram EArMs (Sousa *et al.*, 2018 ; Sousa-Pinto *et al.*, 2018 ; Laatikainen *et al.*, 2017 ; Amelung *et al.*, 2017 ; Poudel *et al.*, 2017 ; Scripcaru ; Mateus ; Nunes, 2017 ; Sousa *et al.*, 2014 ; Stausberg, 2014 ; Parikh *et al.*, 2014 ; Weiss ; Elixhauser, 2013). Nestes estudos salienta-se o facto de nem sempre fazerem a diferenciação entre os EArMs que estavam presentes na admissão e os que ocorreram no contexto hospitalar.

Na revisão sistemática da literatura efetuada por Martins, Giordani e Rozenfeld (2014), também se observou uma elevada variabilidade na frequência de EArMs. A frequência de EArMs foi de aproximadamente de 2.3% com a metodologia de *stimulated reporting*, 8.7% na monitorização retrospectiva e 21.3% na monitorização prospetiva. Os autores do estudo consideraram que a diferença de resultados estava associada com a heterogeneidade da população em estudo, definição de EArM utilizada e metodologia de avaliação.

Em estudos realizados em Portugal observou-se que a metodologia retrospectiva, com base em dados administrativos, identificou taxas muito mais elevadas de EArMs comparativamente aos sistemas notificação espontânea de incidentes e mais baixas relativamente à revisão do processo clínico (Sousa-Pinto *et al.*, 2018 ; Miguel *et al.*, 2013; Miguel *et al.*, 2013a).

A tabela 1 sintetiza os principais resultados de estudos realizados na última década sobre EArMs relativamente à sua frequência e respetivo impacto na mortalidade e duração de internamento. Nesta tabela optou-se por apresentar apenas estudos com base em dados administrativos uma vez que, no presente trabalho foi utilizada idêntica fonte de dados.

Ao se analisar os estudos apresentados na tabela 1 verificou-se que apresentaram uma frequência de EArMs entre 0.7% e 8.3% e um aumento da duração de internamento entre 1.7 a superior 7 dias. Relativamente à mortalidade observou-se que um aumento do risco de morte entre 1.27 a 3.3 vezes superior nos doentes que sofreram um EArM, com exceção no estudo de Sousa-Pinto *et al.* (2018) que apresentavam menor risco de mortalidade.

Tabela 1 - Estudos sobre EArMs com base em dados administrativos

Estudo	País Período estudo	Versão ICD Nº Códigos	População	Resultados principais
Sousa-Pinto <i>et al.</i> , 2018	Portugal 2000-2015	ICD-9-CM 541 (EA totais) 448 (EArM)	14 890 339 Sem PNA	EA - 5.8% tiveram pelo menos um evento; EArM – 1.88%, dos quais 78.9% RAM; 20.9% IAM e 0.2% <i>late effect</i> . Episódios com EArM: TM inferior e DM superior
Amelung <i>et al.</i> , 2017	Alemanha 2012	ICD-10-GM 363	54 032 Sem PNA	EArM - 8.3% (4 462) tiveram pelo menos um evento; EArM intra-hospitalares - 6.6% (3 580); Doentes com EArM: DM superior 1.88 dias.
Scripcar ; Mateus ; Nunes, 2017	Portugal 2004-2013	ICD-9 221	9 320 076 Sem PNA	EArM - 1.46% tiveram pelo menos um evento; dos quais 96% RAM e 4% IAM Doentes com EArM: DM superior 6.74 dias e TM superior 3.3%
Marques <i>et al.</i> , 2017	Portugal 2000-2010	ICD-9-CM 533 (EA totais) 440 (EArM)	14 873 703 Sem PNA	EA - 3.7% EArM – 1.56% , dos quais 75% RAM; 24.8% IAM; 0.2% <i>late effect</i>
Poudel <i>et al.</i> , 2017	USA 2008-2011	ICD-9-CM 537	150 259 899 Sem PNA	EArM - 6.28% Doentes com EArM: DM superior 1.89 dias, custos superiores em \$1851.44, maior risco de mortalidade em 1.27
Stausberg, 2014	Inglaterra, USA, Alemanha 2006	Inglaterra ICD-10 (338) USA ICD-9-CM (525) Alemanha ICD-10-GM (357)	Inglaterra 6 milhões USA 7 milhões Alemanha 16 milhões Sem PNA	EArM Inglaterra - 3.22% USA - 5.64% Alemanha - 4.78%
Parikh <i>et al.</i> , 2014	Austrália 1/6/ 2011 a 30/6/2012	ICD- 10 +4500 (EA)	57 205 Sem PNA	EA - 13.8% intra-hospitalares EArM – 0.7% intra-hospitalares Doentes com EArM: DM superior 7 dias
Miguel <i>et al.</i> , 2013	Portugal 2000-2009	ICD-9-CM 171	9 271 122 Sem PNA	RAM - 1.26%, das quais 97.3% intra-hospitalares. RAM - 13 562 notificações espontâneas com base no INFARMED.
Weiss ; Elixhauser, 2013	32 EUA 2011	ICD-9-CM 26	20 172 966 Com PNA	Doentes com EArM (incluí presente na admissão e intra-hospitalar): DM superior 1.7 dias, aumento de custos de \$2.000 e risco de morte superior em 1.9 vezes
Rottenkolber ; Hasford ; Stausberg, 2012	Alemanha 2008	ICD-10-GM Não específica	49 462 Sem PNA	EArM na admissão: 1.14% EArM intra-hospitalares: 3.8% Doentes com EArM: DM superior 2.9 dias e custo de tratamento 1.058 biliões de dólares (extrapolados para todo o país).
Wu <i>et al.</i> , 2010	Inglaterra 1999-2008	ICD-10 Não específica	59 718 694 Sem PNA	RAM na admissão: 0.9%
Salmerón-García <i>et al.</i> , 2010	Espanha 2006-2007	ICD-9 171	43 282 Sem PNA	RAM - 0.89%

DM-Demora média TM-Taxa de mortalidade ICD- *International Classification of Diseases* PNA – Presente na admissão

Um dos aspetos que se destaca nos estudos mencionados anteriormente é a sua elevada heterogeneidade, nomeadamente em relação à versão da *International Classification of Diseases* (ICD) estudada, número de códigos ICD analisados, população em estudo, indicadores analisados e a identificação clara do local onde ocorreram os EArMs (intra-hospitalar ou extra-hospitalar).

Relativamente aos fatores de risco associados à ocorrência de EArMs importa destacar a sua natureza multifatorial dado que englobam problemas relacionados com a estrutura, processo, características dos doentes e dos medicamentos (WHO, 2017 ; Food and Drug Administration, 2015).

Na tabela 2 pode-se observar as principais características dos doentes associadas a uma maior ocorrência de EArMs.

Tabela 2 - População de risco para os EArMs

Caraterísticas dos doentes	Estudos
Género feminino	Sousa-Pinto <i>et al.</i> , 2018 ; Scripcaru ; Mateus ; Nunes, 2017 ; Mihajlovic ; Gauthier ; MacDonald, 2016 ; Parikh <i>et al.</i> , 2014 ; Miguel <i>et al.</i> , 2013 e Salmerón-García <i>et al.</i> , 2010.
Adultos mais idosos	Sousa-Pinto <i>et al.</i> , 2018 ; Scripcaru ; Mateus ; Nunes, 2017 ; Poudel <i>et al.</i> , 2017 ; Mihajlovic ; Gauthier ; MacDonald, 2016 ; Parikh <i>et al.</i> , 2014 ; Weiss; Elixhauser, 2013 e Salmerón-García <i>et al.</i> , 2010.
Maior número de comorbilidades	Sousa-Pinto <i>et al.</i> , 2018 ; Scripcaru ; Mateus ; Nunes, 2017 ; Poudel <i>et al.</i> , 2017 ; Laatikainen <i>et al.</i> , 2017
Disfunção renal	Laatikainen <i>et al.</i> , 2017 e Mihajlovic e Gauthier ; MacDonald, 2016.
Polimedicação	Laatikainen <i>et al.</i> , 2017 e Mihajlovic; Gauthier; MacDonald, 2016

As classes de medicamentos apresentados com maior frequência de EArMs são os antineoplásicos (Scripcaru ; Mateus ; Nunes, 2017 ; Amelung *et al.*, 2017 ; Poudel *et al.*, 2017 ; Salmerón-García *et al.*, 2010), anticoagulantes, cardiovasculares, antibióticos, esteróides (Scripcaru ; Mateus ; Nunes, 2017 ; Poudel *et al.*, 2017 ; Mihajlovic ; Gauthier ; MacDonald, 2016 ; Parikh *et al.*, 2014 ; Weiss ; Elixhauser, 2013) e tranquilizantes do grupo das benzodiazepinas (Scripcaru ; Mateus ; Nunes, 2017 ; Wright *et al.*, 2012).

O aumento da duração do internamento também tem sido associado a uma maior ocorrência de EArMs (Laatikainen *et al.*, 2017 ; Hauck ; Zhao, 2010).

Em síntese e de acordo com os autores supracitados os hospitais apresentam uma elevada frequência de EArMs com um aumento significativo na morbidade, mortalidade e custos em saúde. Desta análise constatou-se que o interesse dos investigadores tem vindo a aumentar ao longo dos últimos anos dado que se sabe que, através da sua identificação e da implementação de estratégias bem sucedidas, previnem-se muitos dos eventos adversos. Através desta prevenção aumenta-se a segurança do doente, eleva-se os níveis de qualidade em saúde e a eficiência das instituições (Amelung *et al.*, 2017).

2.4 METODOLOGIAS PARA DETERMINAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS

A capacidade para prever, de forma precisa, a ocorrência de um EArM é um importante meio para o controlo e redução da morbidade e mortalidade relacionada com o medicamento (Hohl *et al.*, 2014). Neste sentido, a identificação, medição e conhecimento das causas do evento adverso constitui o primeiro passo para o diminuir e aumentar a segurança do doente (Sousa *et al.*, 2014). Mas, a subnotificação dos eventos adversos tem sido uma das grandes preocupações neste campo, pelo que diversas ferramentas têm sido desenvolvidas na tentativa de melhorar a sua deteção e obter-se uma melhor estimativa da sua frequência (Marques *et al.*, 2017).

A avaliação da frequência dos eventos adversos pode ter uma abordagem prospetiva (por exemplo, observação direta de cuidados de saúde prestados ao doente ou estudos de coorte) ou retrospectiva (por exemplo, sistemas de notificação de incidentes, revisão de processos clínicos ou sistema baseados em dados administrativos).

Na abordagem prospetiva, os eventos adversos são identificados durante a permanência do doente no hospital sendo detetados quando eles ocorrem. Neste método a recolha de informação é integrada com a prestação de cuidados ao doente aumentando assim a probabilidade de identificar e caracterizar os eventos adversos, permitindo que alguns deles possam ser identificados em tempo útil e ser intercetados. Este método necessita de profissionais especializados a tempo integral pelo que pode ficar muito dispendioso (Martins ; Giordani ; Rozenfeld, 2014).

Na abordagem retrospectiva um dos métodos mais comuns para a recolha de informações sobre o evento adverso é através do sistema centralizado de notificação de incidentes. Embora este relatório forneça detalhes valiosos sobre os eventos adversos, a qualidade é variável e a subnotificação é elevada (Marques *et al.*, 2017 ; Ackroyd-Stolarz ; Bowles ; Giffin, 2014 ; Miguel *et al.*, 2013), estimando uma proporção apenas de 1 a 10%, não sendo portanto representativo de todos os eventos adversos (Rafter *et al.*, 2015). O viés associado à subnotificação torna difícil determinar com precisão o impacto dos eventos

adversos na organização, assim com o resultados das intervenções implementadas para os prevenir (Ackroyd-Stolarz ; Bowles ; Giffin, 2014).

A revisão do processo clínico, outra estratégia de monitorização de eventos adversos retrospectiva, tem sido considerada o método mais adequado para caracterizar a ocorrência, tipologia e consequência destes eventos em meio hospitalar (Sousa *et al.*, 2011). A capacidade de detetar os eventos com precisão depende da qualidade dos registos disponíveis, do treino das equipas envolvidas e dos programas informáticos usados (Martins ; Giordani ; Rozenfeld, 2014). Embora esta metodologia seja muito útil para a investigação, os elevados recursos económicos e humanos necessários para a revisão do processo clínico torna esta metodologia insustentável para se utilizar de forma rotineira na deteção dos eventos adversos nas instituições de saúde (Maass *et al.*, 2015).

A utilização de dados administrativos com base no ICD, como método retrospectivo para monitorizar os eventos adversos, tem vindo a ganhar relevância na última década (Ackroyd-Stolarz ; Bowles ; Giffin, 2014). Esta realidade está associada ao facto de serem menos dispendiosos, serem uma fonte de dados padronizada prontamente acessível para se obter informação de todos os doentes hospitalizados e poder ser complementados por outras fontes, fornecendo assim uma visão mais abrangente do problema (Maass *et al.*, 2015 ; Ackroyd-Stolarz ; Bowles ; Giffin, 2014 ; Groene *et al.*, 2014). Por outro lado, os dados administrativos estão padronizados ao nível internacional com base no ICD, sendo um método que pode possibilitar a comparação de desempenho dos hospitais entre os diferentes países, mesmo quando utilizam versões diferentes de ICD (Drösler *et al.*, 2012).

Neste sentido, as fontes de dados administrativos têm sido utilizadas para desenvolver indicadores de segurança do doente e medidas de avaliação de desempenho das instituições de saúde. Algumas organizações de investigação em saúde, como por exemplo, a *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), elaborou um conjunto de indicadores de segurança do doente para identificar, rastrear e relatar sistematicamente os eventos adversos (AHRQ, 2017a). Estes indicadores foram desenvolvidos com base numa revisão de literatura abrangente, análise dos códigos da *International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification* (ICD-9-CM), revisão por um painel de peritos médicos, ajustamento pelo risco e análises empíricas.

A ICD-9-CM inclui códigos de diagnóstico, códigos de procedimento e códigos de causa externa de lesão (E-códigos). Os códigos de diagnóstico descrevem a natureza do diagnóstico do doente e os E-códigos descrevem a possível causa externa da lesão. No caso de um EArM o código de diagnóstico deve ser usado para indicar o efeito ou reação causada (por exemplo, 693.0, dermatite relacionada com um medicamento), enquanto que o E-código indica a classe do medicamento considerado responsável pelos sintomas

(por exemplo, E933.1, medicamentos imunossupressores e antineoplásicos, causando reação adversa no uso terapêutico) (Hougland *et al.*, 2008).

Apesar das potencialidades dos dados administrativos a sua utilização para fins de avaliação e melhoria de qualidade tem sido criticada pela falta de especificidade, variação nas práticas de codificação e falta de clareza sobre os eventos adversos que ocorreram no contexto hospitalar (Groene *et al.*, 2014 ; Drösler *et al.*, 2012).

Num estudo realizado por Hougland *et al.* (2006), com 416 códigos ICD-9-CM representativos de EArMs, constataram que o valor preditivo positivo dos códigos foi apenas de 25% nos doentes internados. Os autores consideram que os eventos adversos identificados pelos E-códigos provavelmente estavam subcodificados. A explicação para a subcodificação pode estar relacionada com o facto de os códigos de diagnóstico desempenharem um papel fundamental na determinação do pagamento por um serviço ao hospital ao contrário de os E-códigos que não estão diretamente relacionados com o reembolso. Apesar destas limitações, os autores do estudo consideraram este sistema de deteção de EArMs útil, pelo facto de ser simples e estar imediatamente disponível para analisar os eventos adversos.

Num outro estudo posterior, também realizado por Hougland *et al.* (2008), para determinar o valor preditivo positivo (PPV) de alguns códigos ICD-9-CM, na identificação de eventos adversos que ocorrem antes da admissão ou em contexto intra-hospitalar constataram que em geral os códigos tinham um alto VPP para a identificação de EArMs. Mas, os códigos de IAM foram utilizados raramente e apresentavam maior probabilidade de detetar EArMs já presentes na data de admissão, do que aqueles que ocorreram durante o internamento hospitalar. Os códigos de RAM foram usados mais frequentemente que os códigos de IAM e apresentavam uma maior probabilidade de identificar EArMs que ocorreram durante o internamento hospitalar do que os códigos IAM. Face a estes resultados, os autores do estudo referem que a sensibilidade e especificidade de alguns códigos para a deteção de EArMs que ocorrem em internamento hospitalar são demasiado baixas para se estimar as taxas de frequência destes eventos em uma instituição. No entanto, salientam que no período da realização deste estudo não existia nenhum mecanismo para distinguir se um código representava um evento que ocorreu antes ou durante o internamento, considerando que a aplicação do indicador PNA poderia aumentar de forma significativa a qualidade dos dados administrativos para efeitos de vigilância dos eventos adversos, quer em contexto ambulatorio quer no contexto hospitalar.

Também Glance *et al.* (2008) num estudo realizado na Califórnia, entre 1998 e 2000, com 2.07 milhões de episódios de internamento hospitalar, constataram a necessidade de melhorar a "qualidade" dos dados administrativos, através da inclusão do indicador PNA,

sobretudo quando esses dados são utilizados para a emissão de relatórios de qualidade assistencial.

Goldman *et al.* (2011) também consideraram que o indicador PNA possibilitou uma análise mais fidedigna dos eventos adversos que ocorrem no contexto hospitalar através dos códigos do ICD-9-CM, na medida que permitem diferenciar os eventos presentes na data de admissão hospitalar com os que foram adquiridos durante o internamento hospitalar.

Em Portugal, a ACSS também salienta a importância do indicador PNA referindo que a “capacidade de diferenciar as condições presentes na data do internamento das adquiridas durante a estadia do doente no hospital tem sido um anseio de quem se empenha na promoção e avaliação da qualidade assistencial” (Portugal. MS. ACSS, 2013a, pg.15). A implementação em Portugal do indicador PNA na codificação clínica ocorreu em 1/5/2013, de acordo com a Circular Normativa n.º 8/2013/DPS da ACSS (Portugal. MS. ACSS, 2013a).

Em síntese, cada um dos métodos descritos anteriormente apresentam vantagens e limitações. A utilização de dados administrativos pode contornar algumas das limitações inerentes, como o tempo, acesso e custos, permitindo a realização de estudos à escala nacional ou envolvendo populações de maior dimensão. As últimas revisões efetuadas e as melhorias na exatidão de codificação têm aprimorado substancialmente a validade dos indicadores derivados de dados administrativos, sendo uma ferramenta muito útil para sinalizar possíveis problemas de qualidade nos hospitais (Groene *et al.*, 2014).

Também Marques *et al.* (2017) salientaram que em Portugal, onde a frequência de eventos adversos permanece pouco estudada, a utilização das bases de dados administrativas pode fornecer um contributo valioso, na medida em que essas bases contêm um registo de todas as admissões hospitalares, juntamente com informações do diagnóstico clínico, procedimentos cirúrgicos, causas externas de lesões/envenenamento e dados demográficos dos utentes. Segundo os mesmos autores, ao avaliar a frequência de eventos adversos através de dados administrativos estes poderão acrescentar informações muito úteis para melhorar a segurança do doente.

3. OBJETIVOS

Ao longo das últimas décadas a segurança do doente tem sido uma das preocupações ao nível das instituições de saúde mundiais. Mas, apesar das múltiplas estratégias desenvolvidas os EArMs continuam a ser uma das principais causas de lesões preveníveis ao nível mundial (WHO, 2017).

Segundo a Organização Mundial de Saúde muitos dos eventos adversos evitáveis são provocados pela combinação de fatores que, conjugados, resultam na falha do sistema (WHO, 2017).

A chave para implementar uma intervenção sistémica bem sucedida ao nível da redução de um evento adverso consiste na sua medição, na identificação das causas que estão na sua origem, na identificação das soluções, na avaliação do impacto e na transposição da evidência em cuidados mais seguros (Martins, 2012).

Também Sousa *et al.* (2018) referem que a identificação e medição de eventos adversos é crucial para melhorar a segurança do doente, hierarquizar prioridades de intervenção, definir áreas de pesquisa importantes e avaliar o impacto das soluções desenvolvidas permitindo melhorar a qualidade dos cuidados.

Atualmente existe informação limitada sobre os EArMs que ocorrem durante o internamento hospitalar (intra-hospitalares) com base em dados administrativos. Neste sentido, este trabalho pretende analisar uma das primeiras etapas ao nível da intervenção dos eventos adversos ou seja, a medição e caracterização dos EArMs intra-hospitalares.

Tendo em consideração o contexto apresentado e a revisão da literatura efetuada o presente trabalho tem como objetivos:

Objetivo geral:

- Analisar os eventos adversos relacionados com o medicamento (EArMs) que ocorreram no contexto intra-hospitalar, a sua associação com a mortalidade e a duração de internamento, no triénio 2013-2015.

Objetivos específicos:

- Descrever a frequência de EArMs intra-hospitalares;
- Identificar as classes de medicamentos mais frequentemente associadas aos EArMs intra-hospitalares;
- Identificar as características da população que estão mais fortemente associadas a uma maior ocorrência de EArMs intra-hospitalares;
- Analisar a associação entre os EArMs intra-hospitalares e a mortalidade e duração de internamento.

4. METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Para a concretização dos objetivos propostos foi realizado um estudo observacional, retrospectivo com base em dados administrativos.

4.2 FONTE DE DADOS

A fonte de dados utilizada neste estudo foi a base de dados de morbilidade hospitalar (BDMH) de Portugal continental relativa ao triénio 2013-2015. A opção metodológica da utilização BDMH esteve associada à sua fácil acessibilidade, à sua cobertura populacional nacional e à codificação padronizada de EArMs com PNA.

Esta base de dados, centralizada pela ACSS, agrega informação de todos os episódios de internamento e de ambulatório realizados nos hospitais do SNS, codificados de acordo com ICD-9-CM e classificados em grupos de diagnósticos homogéneos (GDH).

Os GDH são um sistema de classificação que agrega os “doentes em grupos clinicamente coerentes e similares do ponto de vista do consumo de recursos” (Portugal. MS. ACSS, 2018, pg.1). Estes grupos são definidos a partir dos diagnósticos principal e secundários, dos procedimentos realizados, idade, sexo, destino após a alta e peso à nascença (Portugal. MS. ACSS, 2018).

Neste trabalho as variáveis utilizadas da BDMH foram as seguintes: ano, sexo, idade, tipo de admissão, tipo de GDH, diagnóstico principal, diagnósticos secundários, causa externa, presente na admissão (PNA), dias de internamento e destino após alta.

O conjunto de dados oficiais que consta desta base de dados foi previamente anonimizada pelo que não foi necessário o consentimento informado e a autorização da comissão de ética.

4.3 POPULAÇÃO EM ESTUDO E CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Este estudo teve um horizonte temporal de 2013 a 2015. A razão pela seleção deste período prendeu-se com o facto de o indicador PNA apenas ter sido introduzido em 2013 na codificação clínica da BDMH. Também não foram considerados os anos de 2016 e 2017 porque na data de realização deste trabalho ainda não existiam dados definitivos disponíveis destes anos.

Desta forma, a população global inicial consistiu no total de episódios de internamento dos hospitais do SNS em Portugal continental no triénio 2013-2015, correspondendo a 3 041 719 de episódios (1 013 487 em 2013; 1 012 098 em 2014; 1 016 134 em 2015).

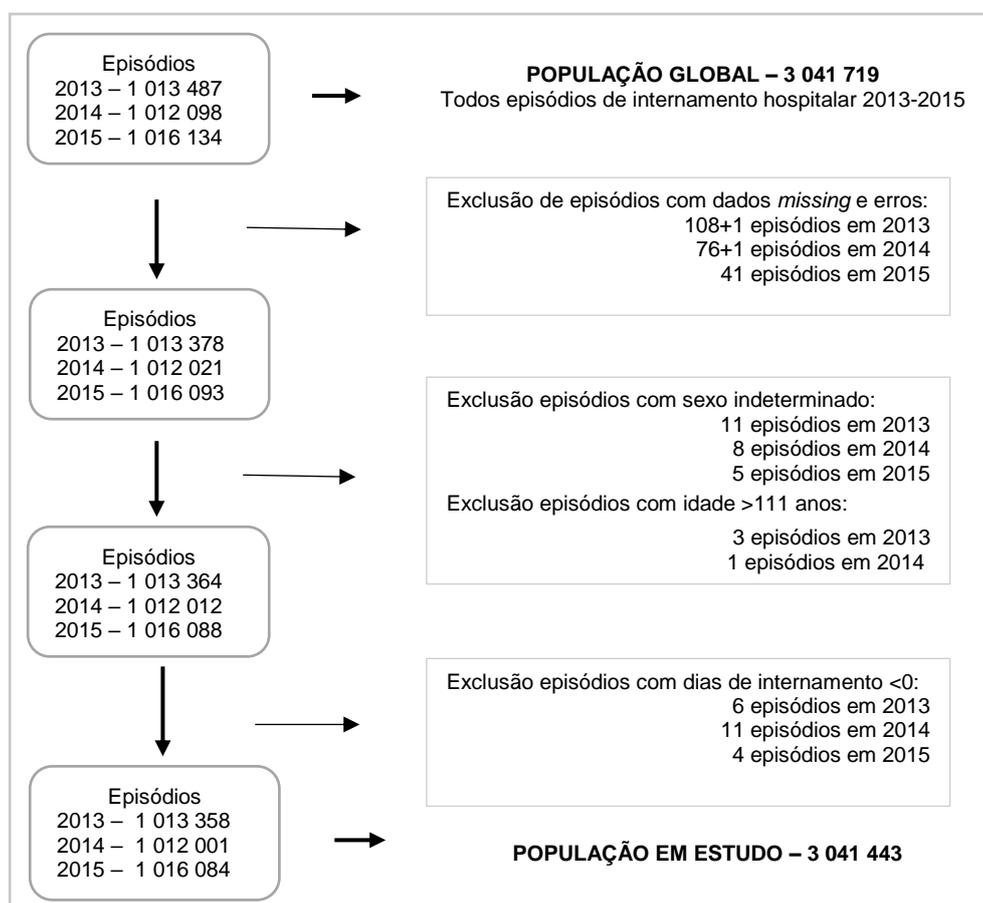
Os critérios de inclusão consistiram no registo do episódio de alta de internamento na BDMH. De realçar que a unidade analisada correspondeu ao episódio registado e não ao indivíduo pelo que, quando um doente teve vários episódios de internamentos no mesmo ano, foi contabilizado cada episódio de forma separada.

A partir daqui, procedeu-se à análise interna da consistência e da congruência dos dados para o apuramento dos episódios a ter em consideração no presente trabalho.

O fluxograma da figura 1 resume os passos seguidos para esta fase de seleção, tendo sido excluídos episódios segundo os seguintes critérios:

- Episódios *missing* e erros de codificação - tipo de GDH (225 episódios), tipo de admissão (1 episódio) e tipo diagnóstico secundário (1 episódio).
- Episódios com sexo indeterminado (24 episódios) e com idade superior a 111 anos (4 episódios);
- Episódios com dias de internamento menores que zero (21 episódios).

Figura 1 - Fluxograma da seleção da população em estudo



Decorrente do processo de análise, descrito anteriormente, a população em estudo correspondeu a 3 041 443 episódios. Os episódios distribuíram-se de forma idêntica ao longo do triénio, correspondendo a 1 013 358 (33.3%) em 2013, 1 012 001 (33.3%) em 2014 e 1 016 084 (33.4%) em 2015.

4.5 DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS EM ESTUDO

Para analisar a frequência de EArMs intra-hospitalares e identificar as características da população associados a uma maior ocorrência dos mesmos foram consideradas como variáveis independentes o ano, o género, a idade, o tipo de admissão, o tipo de tratamento, o diagnóstico principal, os diagnósticos secundários, PNA, os dias de internamento e como variável dependente os EArMs intra-hospitalares.

Para analisar a associação entre os EArMs intra-hospitalares e a mortalidade e a duração de internamento foram consideradas como variáveis independentes o género, a idade, o tipo de admissão, o tipo de tratamento, o diagnóstico principal, os diagnósticos secundários, EArMs intra-hospitalares, dias de internamento (para a mortalidade) e como variável dependente a mortalidade ou dias de internamento.

Ano

Esta variável foi considerada na análise com a finalidade de se observar se existiam diferenças de ocorrência de EArMs nos diferentes anos em que se realizou o estudo (2013-2015).

Género, idade e faixa etária

O género e a idade segundo a literatura consultada, são fatores de risco para a ocorrência de EArMs (Sousa-Pinto *et al.*, 2018 ; Scripcaru ; Mateus ; Nunes, 2017 ; Poudel *et al.*, 2017; Mihajlovic ; Gauthier ; MacDonald, 2016 ; Weiss ; Elixhauser, 2013 ; Salmerón-García *et al.*, 2010 e *Institute of Medicine*, 2000).

A identificação do género do doente a quem corresponde o episódio assumiu os valores: [0 – Masculino] e [1 – Feminino].

Relativamente à idade as crianças (<18 anos) e os adultos com mais 65 anos, segundo a literatura consultada, apresentavam maior risco para a ocorrência de EArMs, razão pela qual se optou por definir as seguintes faixas etárias: [0-18], [19-40], [41-64] [65-85] e [>85].

Tipo de tratamento (GDH)

Esta variável identifica se o episódio está associado a um tratamento médico ou cirúrgico. Os dados desta variável derivaram da informação contida na variável “tipo de GDH” que consta na BDMH.

A escolha desta variável esteve associada ao facto de a literatura descrever que os doentes com tratamento médico e cirúrgico apresentavam risco diferente para a ocorrência de EArMs (Sousa-Pinto *et al.*,2018 ; Stausberg, 2014; Parikh *et al.*, 2014).

O tipo de tratamento a que correspondeu o episódio foi classificado em: [0 – Cirúrgico] e [1 – Médico].

Tipo de admissão

Esta variável identifica o tipo de admissão que foi efetuado. A escolha desta variável esteve associada ao facto de a literatura descrever que os doentes admitidos em contexto de urgência apresentavam um risco superior para a ocorrência de EArMs (Sousa-Pinto *et al.*,2018).

A BDMH apresenta diferentes tipos de admissão: 1 - Programada, 2 - Urgente, 3 - Acesso, 4 - PECLEC, 5 - Medicina Privada, 6 - SIGIC, 12 - SIGIC Externo.

Face aos objetivos propostos, recodificou-se esta variável para apresentar apenas dois tipos de admissão: [0 – Urgente] e [1 – Programado], de acordo com a tabela 3.

Tabela 3 - Recodificação da variável tipo de admissão

Variáveis recodificadas	Variáveis BDMH
0 – Urgente	2 – Urgente
1 – Programada	1 - Programada, 3 - Acesso, 4 - PECLEC, 5 - Medicina Privada, 6 - SIGIC, 12 - SIGIC Externo

Diagnóstico principal

O diagnóstico principal é a causa da admissão do doente no hospital, estando codificado de acordo com a ICD-9-CM (Portugal, ACSS, 2018). Tendo como finalidade evitar a dispersão de episódios pelos inúmeros diagnósticos existentes na ICD-9-CM, optou-se por seleccionar os diagnósticos principais mais frequentes nos episódios com EArMs intra-hospitalares.

Na tabela 4 estão discriminadas as 6 doenças que apresentaram maior frequência nos diagnósticos principais da população com EArMs intra-hospitalares.

Tabela 4 – “Top 6” diagnóstico principal

Código doença	Designação
0389	Septicemia não especificada
486	Pneumonia devida a microrganismo não especificado
4280	Insuficiência cardíaca congestiva não especificada
5811	Síndrome nefrótica com lesão de glomerulonefrite membranosa
20500	Leucemia mieloide aguda sem menção de ter alcançado remissão
43491	Oclusão de artéria cerebral não especificada com enfarte cerebral

Estas seis doenças foram codificadas em variável *dummy* [0 – sem doença] e [1 – com a doença], de modo a se obter de forma isolada a probabilidade de ocorrência de EArMs intra-hospitalares associada a cada uma das doenças.

Número de diagnósticos secundários

Os diagnósticos secundários são todos os restantes diagnósticos que são atribuídos ao doente num determinado episódio de internamento, para além do diagnóstico principal, podendo gerar a existência de comorbilidades ou complicações (Portugal. MS. ACSS, 2018).

A escolha desta variável esteve associada com o facto de diversos autores constatarem associação entre maior número de comorbilidades e maior risco de EArMs (Sousa-Pinto *et al.*, 2018 ; Poudel *et al.*, 2017 ; Scripcaru ; Mateus ; Nunes, 2017 ; Laatikainen *et al.*, 2017). Apesar de se reconhecer que nem todos os diagnósticos secundários são comorbilidades, o estudo do número de diagnósticos secundários é importante para se compreender a proporção de comorbilidades identificadas (Freitas ; Lema ; Costa-Pereira, 2016).

Presente na admissão (PNA)

Esta variável permite identificar os diagnósticos e causas externas que estavam presentes no momento da admissão no internamento e os que foram desenvolvidos já depois da admissão (Portugal. MS. ACSS, 2013b). Desta forma, a variável PNA possibilita a identificação dos EArMs que ocorreram durante o internamento hospitalar, permitindo assim dar resposta aos objetivos propostos para este estudo. Na BDMH esta variável estava codificada em diferentes códigos. Face aos objetivos propostos, esta variável foi recodificada em uma variável *dummy*: [0 – Não] e [1 – Sim], de acordo com a tabela 5:

Tabela 5 – Recodificação da variável PNA

Variáveis recodificadas	Variáveis BDMH
0 – Não	N–Não
1 – Sim	S-Sim; D–Desconhecido; I–Indeterminado clinicamente; NA–Isento registo PNA

Evento adverso relacionado com o medicamento (EArM) intra-hospitalar

O EArM está englobado no grupo das complicações de cuidados que ocorrem no contexto hospitalar. A complicação dos cuidados é um indicador de efetividade pertinente para melhorar a prestação de cuidados de saúde na medida em que reflete “situações indesejáveis, potencialmente evitáveis e com um impacto muito negativo sobre a saúde dos doentes” (Lopes, 2010, p. 56). Por outro lado, também tem a vantagem de ter um custo de recolha de informação relativamente reduzido quando a análise das complicações é efetuada através do resumo de alta do doente (Lopes, 2010).

A variável EArM incluiu a intoxicação acidental por medicamentos (IAM) e a reação adversa ao medicamento (RAM). Os critérios de seleção dos códigos foi baseado na literatura consultada (Scripcaru ; Mateus ; Nunes, 2017 ; Miguel et al., 2013 ; Salmerón-Garcia et al., 2010 ; Hart ; Ford, 2007). Os dados desta variável derivaram da informação contida na variável código de causa externa que consta na BDMH. Os EArMs foram identificados na BDMH através dos E-códigos E850-E858.9 (anexo I) para a IAM e E930-E949.9 (anexo II) para a RAM, correspondendo a um total de 221 códigos dos quais 50 são de IAM e 171 de RAM.

Foram considerados EArMs intra-hospitalares os que ocorreram durante o internamento hospitalar. Esta variável foi codificada em variável *dummy*: [0 – sem EArM intra-hospitalar] e [1 - com EArM intra-hospitalar], de acordo com a tabela 6:

Tabela 6 – Codificação da variável EArM intra-hospitalar

EArM intra-hospitalar	BDMH
0 – Não	Episódios que não apresentaram os códigos E850-E858.9 ou E930-E949.9 na variável código de causa externa ou que, apresentaram esses códigos mas com a respetiva variável PNA causas externa de “1 – Sim” ou seja, já estavam presentes na admissão.
1 – Sim	Episódios que apresentaram pelo menos um dos códigos E850-E858.9 ou E930-E949.9 com a respetiva variável PNA causas externa de “0 – Não” ou seja, estes códigos não estavam presentes na admissão.

Mortalidade

A opção por esta variável esteve associada ao facto de a mortalidade intra-hospitalar ser um indicador da efetividade de cuidados, tendo-se tornado também num indicador frequentemente utilizado para avaliar o desempenho hospitalar (Lingsma *et al.*; 2018).

Neste trabalho foi analisada a mortalidade observada entre os episódios com EArMs intra-hospitalares e sem EArM, tendo-se obtido a informação através da variável de destino após alta que consta na BDMH.

A BDMH evidência a existência de diferentes códigos para o destino após a alta. Tendo em consideração a linha de estudo e os objetivos propostos, esta variável foi recodificada para uma variável *dummy*: [0 – Vivo] e [1 – Falecido], de acordo com a tabela 7:

Tabela 7 – Recodificação da variável destino após alta em mortalidade

Variáveis recodificadas	Variáveis BDMH
0 – Vivo	0–Desconhecido, 1–domicílio, 2–outra instituição com internamento, 6–Serviço domiciliário, 7–Saída contra parecer médico, 13–Atendimento posterior especializado, 51–Cuidados paliativos–centro médico, 61–Cuidado pós-hospitalar, 63–Assistência hospitalar a longo prazo
1 – Falecido	20–Falecido

A recodificação da variável mortalidade em uma variável *dummy* permitiu a utilização da regressão logística na análise da associação dos EArMs intra-hospitalares com a mortalidade.

Número de dias de internamento

Esta variável reflete a duração do internamento de cada episódio.

A seleção desta variável esteve associada a dois aspetos. Primeiro, pelo facto de os estudos identificarem a duração de internamento como um fator de risco para a ocorrência de EArMs (Laatikainen *et al.*, 2017 ; Hauck ; Zhao, 2010). Segundo, pelo facto de a duração do internamento ser um indicador utilizado para avaliar a eficiência dos cuidados prestados, sendo utilizado com frequência para medir o desempenho hospitalar (Lingsma *et al.*,2018). Os dados desta variável contínua derivaram da informação contida na variável dias de internamento que consta na BDMH, que considera o total de dias de internamento do doente no hospital.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística incluiu medidas de estatística descritiva (frequências absolutas e relativas, médias e respectivos desvios-padrão) e estatística inferencial. Na análise bivariada utilizou-se o teste de *Fisher*, o teste de independência do Qui-quadrado, quando se relacionou variáveis de tipo qualitativo e o teste *t de Student* para amostras independentes, quando se comparou dois grupos em variáveis dependentes de tipo quantitativo.

Para a concretização dos objetivos definidos para o estudo, a análise estatística dos dados foi efetuada em duas fases.

Numa primeira fase, com a população total em estudo, foram identificados os episódios com pelo menos um EArM intra-hospitalar associado aos códigos de causa externa. Posteriormente, foi calculada a frequência de eventos associados à IAM e à RAM e foram identificadas as classes de medicamentos mais frequentemente associadas aos EArMs intra-hospitalares.

Numa segunda fase, foi feita a comparação entre os episódios com EArMs intra-hospitalares e uma amostra randomizada de igual número de episódios sem esse registo de eventos, relativamente às características da população, mortalidade e dias de internamento. Inicialmente foi feita uma análise bivariada com as variáveis idade, género, tipo de admissão (urgente vs programada), tipo de tratamento (cirúrgico vs médico), diagnósticos principais (top 6 doenças), o número de diagnósticos secundários e número de dias de internamento. As variáveis estatisticamente significativas ($p < 0,05$) foram incluídas na análise multivariada.

Para identificar as características da população associadas à ocorrência de EArMs intra-hospitalares e para analisar a associação desses eventos com a mortalidade recorreu-se à análise de regressão logística binária. Esta é uma das técnicas mais utilizadas na investigação epidemiológica para “investigar e determinar o efeito de um dado fator de risco ou fator de tratamento sobre uma variável resultado binário 1/0, ajustado para eventuais confundimentos de outras variáveis independentes” (Aguar ; 2007, pg.195).

Para avaliar a associação entre os EArMs intra-hospitalares com a duração de internamento recorreu-se à análise de regressão linear múltipla. Este tipo de análise é utilizado para explicar ou prever resultados de uma variável numérica em função de diversas variáveis independentes estando esse efeito ajustado para eventuais confundimentos de outras variáveis independentes (Aguar ; 2007).

Os resultados das análises multivariadas foram apresentados em *odds ratio* (OR) na regressão logística e em coeficiente de regressão não estandardizado (B) na regressão linear com intervalos de confiança de 95% (IC95%). Os valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística foi efetuada com o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 25.0 para Windows.

5. RESULTADOS

No presente capítulo são apresentados os resultados obtidos neste estudo, de acordo com as duas fases desenvolvidas.

Na primeira fase, foi feita a caracterização da população total em estudo, subdividida em episódios totais, episódios sem EArMs (quer intra-hospitalares, quer antes da admissão) e com EArMs intra-hospitalares. Ainda nesta fase foi analisada a frequência e natureza dos E-códigos dos EArMs intra-hospitalares e identificada as classes de medicamentos mais frequentemente associadas aos eventos.

Numa segunda fase, foram analisadas as características da população associadas a uma maior ocorrência de EArMs intra-hospitalares, assim como a associação desses eventos com a mortalidade e a duração de internamento hospitalar. Para efetuar estas análises foram comparados os episódios com EArMs intra-hospitalares com uma amostra randomizada, de igual número de episódios, na população sem EArMs.

5.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Caraterização da população total, com e sem EArMs

A população total do estudo incluiu 3 041 443 episódios de doentes internados nos hospitais públicos portugueses no período de 2013-2015. Destes, 60 521 (2%) sofreram pelo menos um EArM dos quais 28.5% (17 213) ocorreram no contexto intra-hospitalar. Dos restantes EArMs 64% (38 760) ocorreram antes da admissão/outros e 7.5% (4 548) não apresentavam registo de PNA, pelo que não foi possível identificar se os eventos ocorreram antes da admissão ou no contexto hospitalar.

Na tabela 8 pode-se observar a distribuição dos episódios de acordo com a origem dos eventos e respetiva percentagem relativamente ao número total de episódios.

Tabela 8 – Frequência de episódios sem e com EArMs

Total de episódios N	Episódios sem EArM N (%)	Episódios com EArM			
		Total N (%)	Intra-hospitalar N (%)	Antes da admissão/outro ^a N (%)	Sem PNA N (%)
3 041 443	2 980 922 (98%)	60 521 (2%)	17 213 (0.6%)	38 760 (1.27%)	4 548 (0.14%)

^aEventos com origem desconhecida, indeterminada clinicamente e isento registo PNA

Na tabela 9 apresenta-se a caracterização da população total em estudo - subdividida em episódios totais, sem EArMs e com EArMs intra-hospitalares - relativamente ao ano, faixa etária e género.

Os episódios com EArMs intra-hospitalares têm vindo a aumentar passando de 0.41% em 2013 para 0.65% em 2015.

Verificou-se que a faixa etária dos 65 aos 85 anos foi a mais frequente nos episódios sem e com EArMs intra-hospitalares sendo, no entanto, superior nos episódios com eventos (44.6% vs 35%), assim como a média de idades (62 vs 53.3%).

Quando se analisou a distribuição por género verificou-se que o sexo feminino foi o mais frequente tanto nos episódios sem e com EArMs intra-hospitalares, sendo que nos episódios com eventos a diferença entre os dois sexos é apenas de 0.8%.

Tabela 9 – Caracterização dos episódios totais, sem EArMs e com EArMs intra-hospitalares (ano, faixa etária, género)

Variável	Episódios totais		Episódios sem EArM ¹		Episódios com EArM intra-hospitalar	
	N	%	N	%	N	%
Total episódios	3 041 443		2 980 922	98	17 213	0.6
Ano						
2013	1 013 358	33.3	993 997	33.3	4 143	24.1
2014	1 012 001	33.3	991 814	33.3	6 501	37.8
2015	1 016 084	33.4	995 111	33.4	6 569	38.2
Faixa etária						
0-18	411 140	13.5	407 861	13.7	1 176	6.8
19-40	487 865	16.0	483 572	16.2	1 718	10.0
41-64	839 246	27.6	824 486	27.7	4 861	28.2
65-85	1 073 010	35.3	1 042 810	35.0	7 672	44.6
>85	230 182	7.6	222 193	7.5	1 786	10.4
Idade (média)	53.6		53.3		62	
Género						
Masculino	1 391 747	45.8	1 363 643	45.7	8 534	49.6
Feminino	1 649 696	54.2	1 617 279	54.3	8 679	50.4

¹Episódios sem EArM intra-hospitalares, antes da admissão ou outros

Na tabela 10 apresenta-se a caracterização da população em estudo relativamente ao tipo de admissão, tipo de tratamento, diagnóstico principal e número de diagnósticos secundários.

A admissão urgente foi a mais frequente nos episódios com e sem eventos sendo, no entanto, superior nos episódios com EArMs intra-hospitalares (73.1% vs 59.2%).

No que concerne ao tipo de tratamento a maioria foi do foro médico nos diferentes grupos, mas com uma percentagem mais elevados nos episódios com EArMs intra-hospitalares (76.6% vs 69%).

Relativamente ao diagnóstico principal as seis doenças apresentadas, na tabela 10, foram as mais representativas dos episódios com EArMs intra-hospitalares, sendo a sua frequência muito superior nos episódios com eventos do que nos episódios sem eventos (20.3 vs 7.2%). No que diz respeito ao número de diagnósticos secundários a média foi muito superior nos episódios com EArMs intra-hospitalares (11.7% vs 3.9%). Os episódios com EArMs intra-hospitalares, apresentaram um valor mínimo de 4 e máximo de 66 diagnósticos secundários por episódio.

Tabela 10 - Caracterização dos episódios totais, sem EArMs e com EArMs intra-hospitalares (tipo de admissão, tipo de tratamento, diagnóstico principal e diagnósticos secundários)

Variável	Episódios totais		Episódios sem EArM		Episódios com EArM intra-hospitalar	
	N	%	N	%	N	%
Total episódios	3 041 443		2 980 922	98	17 213	0.6
Tipo de admissão						
Programada	1 225 876	40.3	1 215 390	40.8	4 623	26.9
Urgente	1 815 567	59.7	1 765 532	59.2	12 590	73.1
Tipo de tratamento						
Cirúrgico	929 949	30.6	923 345	31.0	4 034	23.4
Médico	2 111 494	69.4	2 057 577	69.0	13 179	76.6
Diagnóstico principal						
486	92 347	3.0	89 032	3.0	995	5.8
5811	22 627	0.7	21 184	0.7	699	4.1
4280	44 027	1.4	41 857	1.4	571	3.3
20500	2 299	0.1	1 608	0.1	462	2.7
439491	41 077	1.4	40 200	1.3	440	2.6
0389	20 657	0.7	19 693	0.7	311	1.8
Nº Diagnósticos secundários (M)	4.3		3.9		11.7	

M – Média

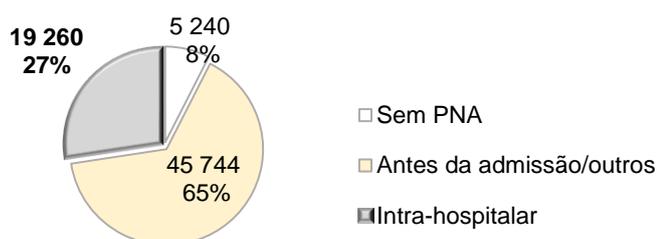
486 - Pneumonia devida a microrganismo não especificado; 5811- síndrome nefrótica com lesão de glomerulonefrite membranosa; 4280 - insuficiência cardíaca congestiva não especificada; 20500- leucemia mieloide aguda sem menção de ter alcançado remissão; 43491 - oclusão de artéria cerebral não especificada com enfarte cerebral; 0389 - septicemia não especificada.

Caraterização dos E-códigos de EArMs intra-hospitalares

Em alguns episódios foram registados vários EArMs. Tendo em consideração os múltiplos EArMs que ocorreram em cada episódio, o número total de E-Códigos foi de 70 244 dos quais 19 260 (27%) intra-hospitalares. No caso de E-códigos RAM intra-hospitalares o número máximo de eventos por episódio foi de 14 e na IAM foi de 4.

Na figura 2 está listada a frequência dos E-códigos de EArMs de acordo com o local onde ocorreram ou seja intra-hospitalares, antes da admissão/outros ou sem PNA.

Figura 2 – Frequência de E-códigos de EArMs por local de ocorrência



Na tabela 11 apresenta-se a natureza dos E-códigos de EArMs. A RAM apresentou uma percentagem muito superior de códigos relativamente à IAM, salienta-se o facto de nos episódios com EArMs intra-hospitalares apenas 0.6% dos E-códigos estarem relacionados com a IAM.

Tabela 11 – Frequência de E-códigos de EArMs subdivididos em IAM e RAM

	Total	IAM		RAM	
		N	%	N	%
E-códigos EArM					
Intra-hospitalar	19 260	106	0.6	19 154	99.4
Antes da admissão/outros	45 744	1 441	3.2	44 303	96.8
Sem PNA	5 240	126	2.4	5 114	97.6
Total	70 244	1 673	2.4	68 571	97.6

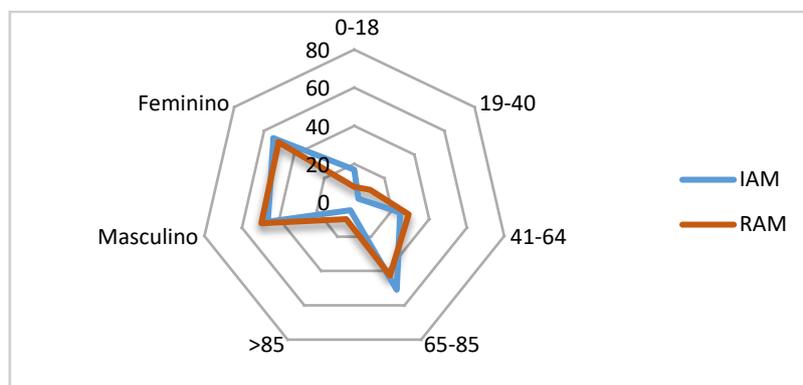
Na tabela 12 pode-se apreciar a distribuição dos E-códigos relativamente ao ano, faixa etária e género. A faixa etária dos 65 aos 85 anos e o género feminino foram as mais frequentes na IAM e na RAM.

Tabela 12 – Frequência de E-códigos IAM e RAM intra-hospitalares (ano, faixa etária e género)

	E-códigos Total	IAM		RAM	
		N	%	N	%
E-códigos	19 260	106	0.6	19 154	99.4
Ano					
2013	4 673	27	25.5	4646	24.2
2014	7 202	42	39.6	7160	37.4
2015	7385	37	34.9	7348	38.4
Faixa etária					
0-18	1 537	18	17	1519	8
19-40	2 013	3	2.8	2010	10.5
41-64	5 557	26	24.5	5531	29
65-85	8 294	54	51	8240	43
>85	1 859	5	4.7	1854	9.7
Género					
Masculino	9 548	49	46.2	9499	49.6
Feminino	9 712	57	53.8	9655	50.4

Na figura 3 pode-se observar que a distribuição da percentagem de E-códigos de IAM e RAM foi relativamente uniforme pelas faixas etárias e género, salientando-se apenas o facto de a faixa etária dos 0 aos 18 anos ser a terceira com maior frequência na IAM ao contrário da RAM que foi a menos frequente (17% e 8% respetivamente).

Figura 3 – Distribuição de E-códigos intra-hospitalares (faixa etária e género)



Classes de medicamentos mais frequentes

As cinco causas mais frequentes de EArMs intra-hospitalares estavam todas associadas aos E-Códigos RAM.

A figura 4 ilustra a percentagem das cinco causas mais comuns de RAM intra-hospitalares, correspondendo a 54.5% dos E-códigos RAM e 54.18% do número total de E-códigos de EArMs intra-hospitalares. As classes de medicamentos associadas às cinco causas mais frequentes de RAM foram as drogas anti-neoplásicas/imuno-supressoras (23.6%), os antibióticos especificados NCOP (11.6%), os esteroides da cortical supra-renal (7.4%), os anti-coagulantes (7.1%) e os diuréticos NCOP (4.8%).

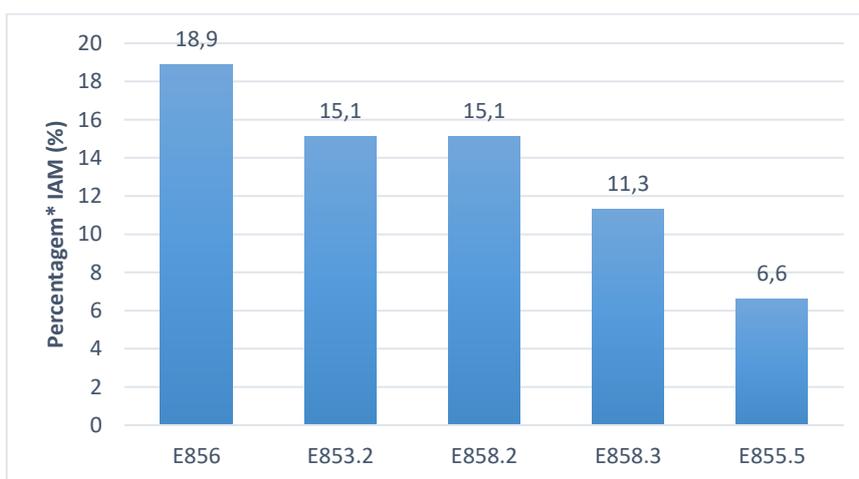
Figura 4 – Classes de medicamentos mais frequentes associadas RAM Intra-hospitalar



*Percentagem entre todos os E-códigos RAM
E933.1- drogas anti-neoplásicas ou imuno-supressoras; E930.8-antibioticos especificados NCOP;
E932.0-esteroides da cortical supra-renal; E934.2-anti-coagulantes; E944.4-diuréticos NCOP

A figura 5 apresenta a percentagem das cinco causas mais comuns de IAM intra-hospitalares, correspondendo a 67% dos E-códigos de IAM e apenas 0,42% dos E-códigos totais de EArMs intra-hospitalares. As classes de medicamentos associadas às cinco causas mais frequentes de IAM foram antibióticos (18.9%), tranquilizantes benzodiazepínicos (15.1%), agentes com ação primariamente hematológica (15.1%), agentes com ação primariamente cardiovascular (11.3%), simpaticomiméticos [adrenérgicos] (6.6%).

Figura 5 – Classes de medicamentos mais frequentes associadas IAM Intra-hospitalar



*Percentagem entre todos os E-códigos IAM
E856-antibióticos; E853.2-tranquilizantes benzodiazepínicos;
E858.2-agentes com ação primariamente hematológica;
E858.3-agentes com ação primariamente cardiovascular; E855.5-simpaticomiméticos [adrenérgicos]

5.2 POPULAÇÃO COM EArMs INTRA-HOSPITALARES E POPULAÇÃO RANDOMIZADA SEM EArMs

Características da população associada à ocorrência de EArMs intra-hospitalares

A análise dos *odds ratio* (OR) das diferentes variáveis permite apurar o contributo de cada variável para a ocorrência de EArMs intra-hospitalares.

A tabela 13 apresenta a descrição dos episódios quanto à frequência de EArMs intra-hospitalares e a probabilidade de ocorrência deste evento para as variáveis idade e género.

Ao interpretar os valores obtidos na análise bivariada verifica-se que as faixas etárias dos 65 aos 85 anos e mais de 85 anos foram as que apresentaram maior probabilidade para a ocorrência de EArMs intra-hospitalares (OR=1.67 e OR=1.44 respetivamente; $p < 0.001$), enquanto que a faixa etária dos 0 aos 18 anos apresentou a menor probabilidade (OR=0.48; $p < 0.001$). Os episódios com eventos apresentaram uma média de idades superior (62 vs 53.3; $p < 0.001$).

No que concerne ao género verifica-se que o feminino apresentou uma probabilidade inferior para a ocorrência de EArMs intra-hospitalares (OR=0.86; $p < 0.001$).

Tabela 13 – Análise bivariada da ocorrência EArMs intra-hospitalares (faixa etária e género)

Variável	EArM intra-hospitalar				p-value*	OR	IC 95%
	Não		Sim				
	N	%	N	%			
Faixa etária							
0-18	2 301	66.2	1 176	33.8	<0.001	0.48	0.44-0.51
19-40	2 865	62.5	1 718	37.5	<0.001	0.56	0.52-0.59
41-64	4 835	49.9	4 861	50.1	0,765		
65-85	5 927	43.6	7 672	56.4	<0.001	1.67	1.60-1.75
>85	1 285	41.8	1 786	58.2	<0.001	1.44	1.33-1.55
Idade							
(M; DP)	53.3 (26.6)		62 (22.4)		<0.001	1.01	1.01-1.02
Género							
Masculino ^a	7 866	48	8 534	52			
Feminino	9 347	51.9	8 679	48.1	<0.001	0.86	0.82-0.89

^aVariável de referência M- Média DP- Desvio Padrão

Na tabela 14 pode-se observar a frequência de EArMs intra-hospitalares e a probabilidade de ocorrência deste evento para as variáveis tipo de admissão, tipo de tratamento, top 6 do diagnóstico principal, número de diagnósticos secundários e dias de internamento.

Relativamente ao tipo de admissão verifica-se que a admissão urgente apresentou uma probabilidade superior para a ocorrência de EArMs intra-hospitalares relativamente a admissão programada (OR=0.54; p<0.001).

Em relação ao tipo de tratamento os episódios médicos apresentaram uma probabilidade superior de ocorrência de EArMs intra-hospitalares (OR=1.49; p<0.001) relativamente aos episódios cirúrgicos.

No que concerne ao número de diagnósticos secundários verifica-se que à medida que aumenta o número de diagnósticos secundários aumenta a probabilidade de ocorrer um evento (OR=1.31; p<0.001). A mesma situação se verifica relativamente ao número de dias de internamento (OR=1.11; p<0.001).

Tabela 14 – Análise bivariada da ocorrência de EArMs intra-hospitalares (tipo de admissão e de tratamento, diagnósticos principal, diagnósticos secundários e dias de internamento)

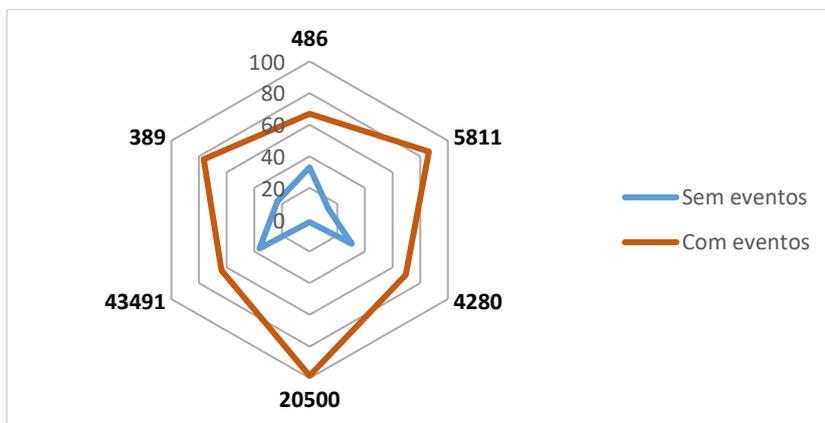
Variável	EArM intra-hospitalar				p-value*	OR	IC 95%
	Não		Sim				
	N	%	N	%			
Tipo de admissão							
Urgente ^a	10 206	44.8	12 590	55.2			
Programada	7 007	60.2	4 623	39.8	<0.001	0.54	0.51-0.56
Tipo de tratamento							
Cirúrgico ^a	5 400	57.2	4 034	42.8			
Médico	11 813	47.3	13 179	52.7	<0.001	1.49	1.42-1.57
Diagnóstico principal^b							
486	492	33.1	995	66.9	<0.001	2.09	1.87-2.33
5811	111	13.7	699	86.3	<0.001	6.52	5.33-7.98
4280	251	30.5	571	69.5	<0.001	2.32	2.00-2.69
20500	7	1.5	462	98.5	<0.001	67.79	32.12-143.04
43491	251	36.3	440	63.7	<0.001	1.77	1.52 -2.07
0389	95	23.4	311	76.6	<0.001	3.32	2.63-4.18
Nº Diagnósticos Secundários							
(M; DP)	3.9 (4.3)		11.7 (7.1)		<0.001	1.31	1.30-1.32
Dias de internamento							
(M; DP)	6.4 (10.3)		22.6 (29)		<0.001	1.11	1.10-1.12

^aVariável de referência ^bVariável de referência – não ter a doença em análise M- Média DP- Desvio Padrão
486 - Pneumonia devida a microrganismo não especificado; 5811- síndrome nefrótica com lesão de glomerulonefrite membranosa;
4280 - insuficiência cardíaca congestiva não especificada; 20500- leucemia mieloide aguda sem menção de ter alcançado remissão;
43491 - oclusão de artéria cerebral não especificada com enfarte cerebral; 0389 - septicemia não especificada.

Quanto ao top 6 dos diagnósticos principais mais frequentes nos episódios com EArMs intra-hospitalares verificou-se que todos apresentaram uma maior probabilidade para a ocorrência de EArMs intra-hospitalares (p<0.001), com principal destaque para a leucemia mieloide aguda sem menção de ter alcançado remissão (OR=67.79; p<0.001) e síndrome nefrótica com lesão de glomerulonefrite membranosa (OR=6.52; p<0.001).

Na figura 6 pode-se observar a distribuição da frequência do top 6 dos diagnósticos principais pelos episódios com e sem EArMs intra-hospitalares.

Figura 6 – Frequência de episódios com e sem EArMs intra-hospitalares por “top 6” diagnóstico principal



Para identificar as características da população independentemente associadas à ocorrência de EArMs intra-hospitalares procedeu-se a uma regressão logística binária com as mesmas variáveis independentes ou preditoras e a variável EArM (1: sim) como variável dependente (tabela 15). O modelo de regressão logística explicou 52.9% (*Nagelkerke R Square*) da variância dos EArMs intra-hospitalares.

Das variáveis incorporadas no modelo de regressão logística as variáveis género, tipo de admissão, diagnóstico principal de insuficiência cardíaca congestiva não especificada e de oclusão de artéria cerebral não especificada com enfarte cerebral não apresentaram significado estatístico ($p > 0.05$).

Na análise do modelo observou-se que a idade igual ou superior a 65 anos não apresentou maior probabilidade para a ocorrência de EArMs intra-hospitalares ($OR = 0.69$; $p < 0.001$) contrariamente ao observado na análise bivariada.

As características dos doentes que apresentaram maior probabilidade para a ocorrência de EArMs intra-hospitalares foram o tratamento médico ($OR = 1.29$; $p < 0.001$), os diagnósticos principais - pneumonia devida a microrganismo não especificado ($OR = 1.33$; $p < 0.001$), síndrome nefrótica com lesão de glomerulonefrite membranosa ($OR = 15.75$; $p < 0.001$), leucemia mieloide aguda sem menção de ter alcançado remissão ($OR = 18.63$; $p < 0.001$) - e maior número de diagnósticos secundários ($OR = 1.27$; $p < 0.001$).

Relativamente aos dias de internamento também se observou que à medida que aumentava o seu número também aumentava a probabilidade de ocorrerem eventos adversos ($OR = 1.06$; $p < 0.001$).

Tabela 15 – Regressão logística binária. VD: EArMs intra-hospitalares

Variável		Regressão logística		
		p-value	OR	IC 95%
Idade (<65 anos ^a)	>=65 anos	<0.001	0.69	0.65-0.73
Género (Masculino ^a)	Feminino	0.111	1.06	0.99-1.11
Tipo de admissão (Urgente ^a)	Programada	0.990	1.000	0.93-1.107
Tipo de tratamento (Cirúrgico ^a)	Médico	<0.001	1.29	1.12-1.38
Diagnóstico principal				
486 (Não ^a)	Sim	<0.001	1.33	1.17-1.52
5811 (Não ^a)	Sim	<0.001	15.75	12.76-19.45
4280 (Não ^a)	Sim	0.302	1.099	0.92-1.32
20500 (Não ^a)	Sim	<0.001	18.63	8.71-39.85
43491 (Não ^a)	Sim	0.065	0.833	0.69-1.01
0389 (Não ^a)	Sim	<0.001	0.53	0.40-0.71
Nº Diagnósticos Secundários		<0.001	1.27	1.26-1.28
Dias de internamento		<0.001	1.06	1.06-1.06

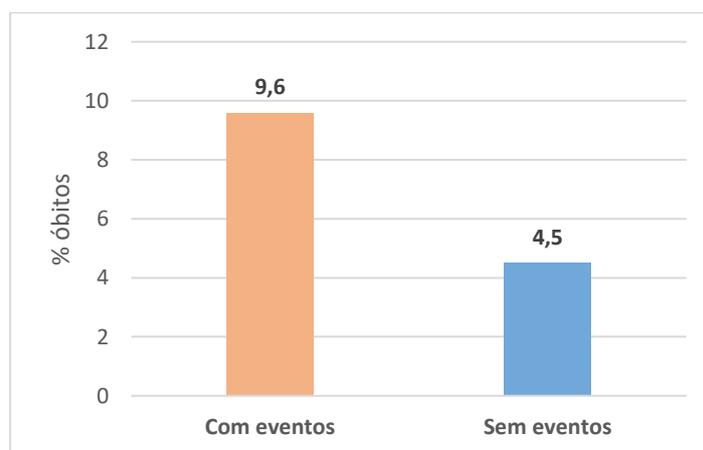
^aVariável de referência VD – variável dependente

486 - Pneumonia devida a microrganismo não especificado; 5811- síndrome nefrótica com lesão de glomerulonefrite membranosa; 4280 - insuficiência cardíaca congestiva não especificada; 20500- leucemia mieloide aguda sem menção de ter alcançado remissão; 43491 - oclusão de artéria cerebral não especificada com enfarte cerebral; 0389 - septicemia não especificada.

Associação entre EArMs intra-hospitalares e mortalidade

Os episódios com EArMs intra-hospitalares (OR= 2.27; $p < 0.001$) apresentavam uma proporção de óbitos significativamente mais elevada quando comparados com os episódios sem EArMs, como se pode observar na figura 7.

Figura 7 – Mortalidade nos episódios com e sem EArMs intra-hospitalares



Para analisar a associação entre os EArMs intra-hospitalares e a mortalidade, ajustada para eventuais confundimentos de outras variáveis independentes (género, idade, tipo

de admissão, tipo de tratamento, top 6 de diagnósticos principais, número de diagnósticos secundários e dias de internamento), recorreu-se à análise de regressão logística binária com as variáveis estatisticamente significativas na análise bivariada. Na análise bivariada (anexo III) verificou-se que todas as variáveis foram estatisticamente significativas ($p < 0.001$).

Na tabela 16 pode-se observar a regressão logística binária efetuada para a mortalidade. Este modelo explicou 19% (*Nagelkerke R Square*) da variância da mortalidade.

Na regressão logística apenas o diagnóstico principal de oclusão de artéria cerebral não especificada não foi estatisticamente significativo ($p = 0.385$).

Nesta análise multivariada constatou-se que os episódios com EArMs intra-hospitalares apresentavam uma menor probabilidade de morte ($OR = 0.73$; $p < 0.001$) contrariamente ao observado na análise bivariada.

As variáveis associadas a uma maior probabilidade de morte foram o género masculino, as admissões urgentes, o tratamento médico, os diagnósticos principais de pneumonia devida a microrganismo não especificado, de leucemia mieloide aguda sem menção de ter alcançado remissão e de septicemia não especificada. A probabilidade de morte também aumentava com a idade, com o número de diagnósticos secundários e de dias de internamento.

Tabela 16 – Regressão logística binária. VD: mortalidade

Variável		Regressão logística		
		<i>p-value</i>	OR	IC 95%
EArM intra-hospitalar (Não ^a)	Sim	<0.001	0.73	0.65-0.81
Idade		<0.001	1.03	1.03-1.03
Género (Masculino ^a)	Feminino	<0.001	0.72	0.66-0.79
Tipo de admissão (Urgente ^a)	Programada	<0.001	0.59	0.51-0.67
Tipo de tratamento (Cirúrgico ^a)	Médico	<0.001	1.30	1.16-1.47
Diagnóstico principal				
486 (Não ^a)	Sim	<0.01	1.26	1.07-1.48
5811 (Não ^a)	Sim	<0.05	0.45	0.21-0.95
4280 (Não ^a)	Sim	<0.05	0.76	0.60-0.96
20500 (Não ^a)	Sim	<0.001	2.53	1.86-3.45
43491 (Não ^a)	Sim	0.385	1.11	0.88-1.40
0389 (Não ^a)		<0.01	1.45	1.12-1.86
Nº Diagnósticos secundários		<0.001	1.10	1.09-1.10
Dias de internamento		<0.001	1.06	1.00-1.01

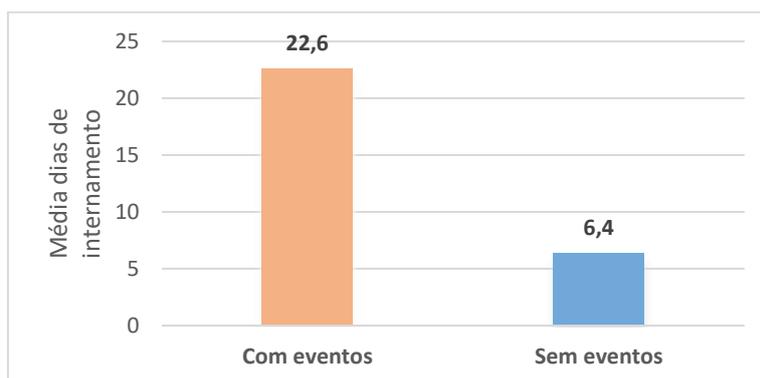
^aVariável de referência VD-variável dependente

486 - Pneumonia devida a microrganismo não especificado; 5811- síndrome nefrótica com lesão de glomerulonefrite membranosa; 4280 - insuficiência cardíaca congestiva não especificada; 20500- leucemia mieloide aguda sem menção de ter alcançado remissão; 43491 - oclusão de artéria cerebral não especificada com enfarte cerebral; 0389 - septicemia não especificada.

Associação entre EArMs intra-hospitalares e duração do internamento

Os episódios de internamento com EArMs intra-hospitalares apresentaram uma média de dias de internamento muito superior quando comparada com os episódios sem eventos (22.6 e 6.4 dias respetivamente; $P < 0.001$) como se pode observar figura 8.

Figura 8 – Duração de internamento nos episódios com e sem EArMs intra-hospitalares



Na tabela 17 pode-se observar que o número total de dias de internamento foi muito superior nos episódios com EArMs intra-hospitalares do que nos episódios sem eventos (388 939 vs 110 665).

Tabela 17 – Comparação dias internamento entre episódios com e sem EArMs intra-hospitalares

Dias de internamento	Sem eventos N = 17 213	Com eventos N = 17 213	<i>p-value</i>
Média (DP)	6.4 (10.3)	22.6 (29.0)	<0.001
Mediana	59	67	
Min-Max	0-235	0-1 111	
Total dias internamento	110 665	388 939	

DP-Desvio padrão

Para analisar a associação entre os EArMs intra-hospitalares e a duração de internamento, ajustada para eventuais confundimentos de outras variáveis independentes (género, idade, tipo de admissão, tipo de tratamento, top 6 de diagnósticos principais, número de diagnósticos secundários), foi efetuada uma regressão linear com as variáveis estatisticamente significativas na análise bivariada.

Na análise bivariada (anexo IV) verificou-se que os diagnósticos principais de pneumonia devida a microrganismo não especificado ($p=0.200$), de insuficiência cardíaca congestiva não especificada ($p=0.571$) e de leucemia mieloide aguda sem menção de ter alcançado

remissão ($p=0.511$) não apresentavam diferenças estatisticamente significativas nos dias de internamento.

Na tabela 18 pode-se observar a regressão linear efetuada para a duração de internamento. Este modelo explica 22.3% (*Adjusted R Square*) da variância dos dias de internamento.

Na regressão linear o diagnóstico principal de oclusão de artéria cerebral não apresentou coeficientes de regressão significativos ($p=0.241$)

Nesta análise multivariada constatou-se que os episódios com EArMs intra-hospitalares apresentavam uma duração de internamento superior em 8.18 dias ($B=8.18$; $p<0.001$) relativamente aos episódios sem eventos.

A duração de internamento também foi significativamente mais elevada no género masculino, no tipo de admissão urgente, no tipo de tratamento cirúrgico e nos episódios com mais diagnósticos secundários.

Tabela 18 – Regressão linear. VD: dias de internamento

Variáveis		Regressão linear			
		B	p-value	LL	UL
EArM intra-hospitalar (Não ^a)	Sim	8.18	<0.001	7.65	8.71
Idade		-.071	<0.001	-.081	-.062
Género (Masculino ^a)	Feminino	-1.26	<0.001	-1.69	-.82
Tipo de admissão (Urgente ^a)	Programada	-.93	<0.001	-1.45	-.42
Tipo de tratamento (Cirúrgico ^a)	Médico	-5.01	<0.001	-5.53	-4.49
Diagnóstico principal					
5811 (Não ^a)	Sim	-7.809	<0.001	-9.32	-6.30
43491 (Não ^a)	Sim	-.937	0,241	-2.502	.628
0389 (Não ^a)	Sim	-5.106	<0.001	-7.14	-3.07
Nº Diagnósticos secundários		1.17	<0.001	1.13	1.21

^aVariável de referência VD – variável dependente B – Coeficiente de regressão não estandardizado
 LL – *Lower limit* UL – *Upper limit* (CI 95%)
 5811- síndrome nefrótica com lesão de glomerulonefrite membranosa;
 43491 - oclusão de artéria cerebral não especificada com enfarte cerebral; 0389 - septicemia não especificada.

6. DISCUSSÃO

Neste capítulo são discutidos os resultados mais relevantes, tendo em consideração os objetivos definidos para este estudo, nomeadamente:

- Frequência de 17 213 episódios com pelo menos um EArM intra-hospitalar, com um aumento gradual de 0.24% ao longo do triénio 2013-2015;
- Frequência de 19 260 de E-códigos associados aos EArMs intra-hospitalares, dos quais 99.4% RAM e 0.6% IAM;
- Classes de medicamentos mais frequentes associadas aos EArMs intra-hospitalares - anti-neoplásicas/imuno-supressoras, os antibióticos especificados NCOP, os esteroides da cortical supra-renal, os anti-coagulantes e os diuréticos NCOP;
- Características da população associadas de forma independente a uma maior ocorrência de EArMs intra-hospitalares - admissões do foro médico, diagnósticos principais de leucemia mieloide, de síndrome nefrótica com lesão de glomerulonefrite membranosa, de pneumonia devida a microrganismo não especificado, maior número de diagnósticos secundários e maior número de dias de internamento;
- Mortalidade e duração de internamento significativamente superior nos episódios com EArMs intra-hospitalares, estando estes eventos diretamente associados a um aumento da duração de internamento em 8.18 dias.

Frequência de EArMs intra-hospitalares

O estudo dos 3 041 443 episódios de internamento, registadas no período em análise, revelou que 60 521 (2%) apresentaram pelo menos um EArM dos quais 28.5% (17 213; 0.6% do total) ocorreram no contexto intra-hospitalar. Pelo facto da maioria dos estudos existentes, com base em dados administrativos, não fazerem a diferenciação entre os eventos que estavam presentes na admissão e os que ocorreram no contexto hospitalar, dificulta a sua comparação. Por outro lado, os estudos existentes utilizaram para identificar os EArMs intra-hospitalares diferentes metodologias, diferentes populações e diferentes códigos de ICD.

Contudo, os resultados deste estudo foram semelhantes ao estudo realizado na Austrália por Parikh *et al.* (2014) que apresentou uma frequência de 0.7% de EArMs intra-hospitalares.

Os estudos de Amelung *et al.* (2017) e Rottenkolber, Hasford e Stausberg (2012) apresentaram uma percentagem mais elevada de EArMs intra-hospitalares (6.6% e 3.8% respetivamente). No caso do estudo de Amelung *et al.* (2017), os autores consideraram que, a frequência elevada dos eventos esteve associada ao facto de o período do estudo

abranger a fase em que qualidade de codificação foi fortemente ligado ao reembolso. Por outro lado, o hospital em que foi efetuado o estudo deu enorme relevância à qualidade de codificação não só pelo reembolso, mas também pelo facto de ser um dos hospitais referência para ajustar os reembolsos pelos GDHs na Alemanha. Relativamente ao estudo de Rottenkolber, Hasford e Stausberg (2012), a frequência de eventos EArMs intra-hospitalares foi obtida através dos diagnósticos secundários o que pode traduzir em resultados mais elevados, pelo facto de existirem diagnósticos secundários que já estavam presentes no momento de admissão.

Outros estudos realizados em diferentes países também apresentaram uma frequência de EArMs mais elevada, entre 3.22% e 6.28% (Poudel *et al.*, 2017; Stausberg, 2014) mas nesses estudos estavam incluídos os presentes na admissão e os EArMs intra-hospitalares.

Os estudos Portugueses mais recentes, com base em dados administrativos, realizados por Sousa-Pinto *et al.* (2018), Marques *et al.* (2017) e Scripcaru, Mateus e Nunes (2017) também não fizeram a diferenciação entre os EArMs presentes na admissão e os intra-hospitalares, apresentando uma frequência de 1.88%, 1.56% e 1.46% respetivamente. Sousa-Pinto *et al.* (2018) e Scripcaru, Mateus e Nunes (2017) constataram uma evolução crescente na frequência de EArMs ao longo do período de estudo.

Neste estudo também se observou um aumento da frequência de EArMs intra-hospitalares, tendo passado de 0.41% em 2013 para 0.65% em 2015. No entanto, esta situação deverá ser analisada com alguma prudência, na medida em que estes resultados poderão espelhar um real aumento da frequência dos eventos mas também, podem estar associados a uma maior sensibilização dos hospitais para uma cultura de segurança do doente e conseqüentemente uma melhor prática ao nível do registo e codificação dos eventos.

Relativamente ao número de E-códigos registados verificou-se uma frequência de 19 260, resultantes dos múltiplos eventos que ocorreram no mesmo episódio. Em relação à sua natureza observou-se que 99.4% dos E-códigos estavam associados à RAM e 0.6% à IAM. Estes resultados não são surpreendentes e estão em consonância com o estudo de Hougland *et al.* (2008) que concluíram que os códigos associados à IAM eram muito mais propensos a detetar EArMs causando a admissão do que aqueles que ocorreram no contexto hospitalar, contrariamente aos códigos associados à RAM. Pode-se observar que os estudos realizados nos hospitais públicos Portugueses por Scripcaru, Mateus e Nunes (2017), Marques *et al.* (2017) e Sousa-Pinto *et al.* (2018) que englobavam os EArMs presentes na admissão, para além dos intra-hospitalares, apresentaram uma proporção superior de eventos associados à IAM (4%, 24.8% e 20.9% respetivamente).

A enorme diferença na frequência de E-códigos IAM e RAM, pode espelhar a realidade do contexto intra-hospitalar ou, pode estar associada a diversas razões entre as quais os códigos utilizados, a subnotificação e a subcodificação.

Neste estudo foram utilizados para identificar os EArMs os mesmos E-códigos que o estudo de Scripcaru, Mateus e Nunes (2017). Ao comparar a frequência dos eventos associados à IAM do estudo Scripcaru, Mateus e Nunes (2017) com os estudos de Marques *et al.* (2017) e de Sousa-Pinto *et al.* (2018), constata-se que esta é muito inferior. A explicação para estes resultados pode estar associada ao facto de Marques *et al.* (2017) e Sousa-Pinto *et al.* (2018) terem utilizado os mesmos E-códigos, mas também códigos de diagnóstico para identificarem os EArMs. Contudo, segundo as orientações descritas no manual do ICD-9-CM para os hospitais, os códigos diagnósticos de lesões devem estar emparelhados aos E-códigos para identificar a causa externa da lesão (Hart ; Ford, 2007). Assim sendo, os dados incompletos e imprecisos não representam apenas uma limitação do estudo, mas também um não cumprimento das diretrizes de codificação clínica.

Uma outra explicação possível, para a diferença de registo entre os E-códigos IAM e RAM, pode estar associada com a subnotificação e subcodificação de alguns códigos. Os E-códigos IAM estão associados a erros de medicação que podem ser prevenidos enquanto que os E-códigos RAM nem sempre são evitáveis, dado que podem ocorrer mesmo quando um medicamento é corretamente prescrito e administrado (Hart ; Ford, 2007). Esta diferença existente ao nível da prevenção do evento adverso pode eventualmente ter alguma influência na notificação/registo no processo clínico dos eventos ocorridos.

Segundo Wachter (2013) o registo dos eventos adversos pode variar de acordo com a cultura institucional (punitiva ou não) e com a responsabilidade individual de cada profissional. A cultura organizacional de segurança do doente tem sido considerada como um dos pilares fundamentais para a identificação do eventos adversos e a implementação de estratégias para a sua resolução (WHO, 2017 ; Institute for Healthcare Improvement, 2017). A falta de compreensão da equipa de que qualquer profissional está sujeito a errar pode levar, por parte da pessoa envolvida no erro, a sentimentos de vergonha, culpa e medo. Estes sentimentos podem ser agravados por uma cultura punitiva da instituição, contribuindo para não ser efetuado o registo no processo clínico do doente dos eventos adversos ocorridos (Wachter, 2013).

Sousa *et al.* (2018), num estudo realizado em nove centros hospitalares Portugueses de cuidados agudos, verificaram que a frequência de eventos adversos foi superior nos hospitais com acreditação (13.7% vs 11.2%). Uma explicação plausível para estes resultados, segundo os autores, pode estar associada ao facto de os hospitais

acreditados apresentarem uma grande sensibilização para uma cultura de segurança do doente e uma prática sistemática de registo e análise de dados.

Mas, apesar da cultura de segurança ser considerada um dos fatores-chaves para a notificação dos eventos e para o delineamento de estratégias para a sua redução, esta ainda não parece estar enraizada na prática clínica em Portugal. Num estudo realizado em 55 hospitais portugueses, com a finalidade de avaliar a cultura de segurança dos hospitais em 2014, constataram que as instituições de saúde e os seus profissionais ainda não consideravam a notificação dos eventos adversos e a cultura de segurança do doente uma prioridade (Portugal. MS. DGS, 2015).

Classes de medicamentos mais frequentes associadas aos EArM intra-hospitalares

As classes de medicamentos mais frequentemente associadas aos EArMs intra-hospitalares, estavam todas relacionadas com os E-códigos RAM. As drogas anti-neoplásicas/imuno-supressoras, foram uma das causas mais frequentes de eventos, à semelhança de outros estudos realizados ao nível nacional e internacional (Scripcaru ; Mateus ; Nunes, 2017 ; Amelung *et al.*, 2017 ; Poudel *et al.*, 2017 ; Salmerón-García *et al.*, 2010). Os antibióticos especificados NCOP, os esteroides da cortical supra-renal, os anti-coagulantes e os diuréticos NCOP também estavam incluídos nas cinco causas mais frequentes de EArMs. Resultados similares foram encontrados em diversos estudos realizados nos últimos cinco anos (Scripcaru ; Mateus ; Nunes, 2017; Poudel *et al.*, 2017 ; Mihajlovic ; Gauthier ; MacDonald, 2016 ; Parikh *et al.*, 2014 e Weiss ; Elixhauser, 2013).

Uma explicação possível para estes resultados pode estar associada ao facto de serem conhecidos de forma evidente os efeitos da toxicidade destes fármacos, por exemplo, drogas anti-neoplásicas e neutropenia, esteroides e hiperglicemia, anti-coagulantes e hemorragia (Poudel *et al.*, 2017). A clareza das reações adversas destes medicamentos pode facilitar o processo de registo e codificação dos eventos (Poudel *et al.*, 2017).

Por outro lado, observou-se em Portugal nos últimos anos a um crescimento gradual do número de novos casos anuais de doenças oncológicas e concomitantemente um aumento da média de idade dos doentes afetados (Portugal. MS. DGS, 2016). Os doentes com 65 ou mais anos são um grupo de risco na medida em que são menos propensos a responder à quimioterapia e mais suscetíveis a toxicidades relacionadas com o tratamento (Kouchkovsky ; Abdul-Hay, 2016). Face a esta realidade atual, os eventos associados a drogas anti-neoplásicas/imuno-supressoras são um problema com tendência a agravar, sendo uma área desafiadora em termos de segurança do doente.

Segundo Parikh *et al.* (2014) taxas baixas de EArMs associados a drogas anti-neoplásicas encontradas em outros estudos, podem estar relacionadas com a existência de sistemas informáticos de apoio à decisão clínica na área de oncologia, que incluem

algoritmos orientadores para a prescrição de quimioterapia com capacidade de ajustar as doses nos doentes de alto risco.

Caraterísticas da população associadas a ocorrência de EArMs intra-hospitalares

A maior proporção de EArMs intra-hospitalares (55%) ocorreram em doentes com 65 ou mais anos. De facto, na análise bivariada verificou-se que existia uma maior probabilidade de ocorrência de EArMs nas faixas etárias dos 65 aos 85 anos e mais de 85 anos (OR=1.67 e OR=1.44 respetivamente; $p < 0.001$). A associação entre os doentes mais idosos e maior número de EArMs tem sido identificada em diferentes estudos internacionais e nacionais (Sousa-Pinto *et al.*, 2018; Scripcaru ; Mateus ; Nunes, 2017 ; Poudel *et al.*, 2017 ; Laatikainen *et al.*, 2017 ; Mihajlovic; Gauthier ; MacDonald, 2016 ; Parikh *et al.*, 2014 ; Weiss; Elixhauser, 2013).

Contudo, na regressão logística, o grupo da idade com 65 ou mais anos não foi identificada como um factor independente associado à uma maior ocorrência de EArMs intra-hospitalares. Uma explicação possível para este resultado é o facto de a idade, de forma isolado, não constituir um fator de risco para a ocorrência destes eventos, mas sim todas as caraterísticas que estão associadas aos doentes com idades mais elevadas. Os doentes mais idosos tornam-se um grupo particularmente vulnerável para a ocorrência de EArMs pelo facto de, devido a alterações fisiológicas naturais associadas ao envelhecimento, existir uma maior probabilidade de terem um número mais elevado de comorbilidades e doenças graves, levando à necessidade de receber múltiplos tratamentos (em algumas situações de alta complexidade), polimedicação e permanecer longos períodos no hospital (Yu *et al.*, 2016 ; Pedros *et al.*, 2014 ; Long *et al.*, 2013 ; Onder *et al.*, 2012 ; Wu ; Bell ; Wodchis, 2012).

O envelhecimento da população e o aumento das comorbilidades associadas assim como, o aumento da complexidade de cuidados e o não ajustamento do financiamento, para a área da saúde, de acordo com as necessidades cria um novo potencial para o erro e lesões para o doente e, conseqüentemente, um desafio para a segurança do doente (Yu *et al.*, 2016). Face a estes factos, depreende-se a necessidade de os profissionais de saúde e os administradores prestarem particular atenção em termos de estratégias de prevenção de EArMs para este subgrupo da população.

Na análise das seis doenças mais frequentes nos episódios com eventos, verificou-se que a leucemia mieloide aguda sem menção de ter alcançado remissão (OR=18.63; $p < 0,001$), o síndrome nefrótico com lesão de glomerulonefrite membranosa (OR=15.75; $p < 0,001$) e a pneumonia devida a microrganismo não especificado (OR=1.33; $p < 0,001$) estavam associados de forma independente a uma maior ocorrência de EArMs intra-hospitalares.

A leucemia mieloide aguda (LMA) é a leucemia aguda mais comum em adultos. Apesar dos avanços da medicina nesta área, em otimização de terapêuticas e cuidados de suporte, a sobrevivência global a longo prazo ainda é reduzida (Kouchkovsky ; Abdul-Hay, 2016). A LMA é uma doença muito grave, de elevada complexidade e intensidade de tratamentos, sendo necessária a prescrição de terapêutica de várias classes de medicamentos para o seu tratamento. As interações entre os vários medicamentos constituí uma fonte potencial de eventos adversos, sendo o grupo dos 65 ou mais anos o que apresenta maior risco (Kouchkovsky ; Abdul-Hay, 2016). Este facto conduz inevitavelmente à constatação de que nem sempre a ocorrência de EArMs intra-hospitalares está associada a problemas de qualidade dos cuidados uma vez que, os eventos também podem decorrer da elevada intensidade do tratamento necessária à melhoria da situação clínica ou mesmo à sobrevivência do doente.

Relativamente à elevada associação entre o síndrome nefrótico com lesão de glomerulonefrite membranosa e a ocorrência de eventos encontrada neste estudo, encontra-se em linha com a evidência científica publicada que demonstra que o risco de EArMs se encontra estreitamente relacionado com as alterações da função renal (Laatikainen *et al.*, 2017 ; Mihajlovic ; Gauthier ; MacDonald, 2016).

Estes dois fatores de risco associados à uma maior probabilidade de ocorrência de EArMs intra-hospitalares, mencionados anteriormente, representam áreas potenciais de intervenção dos farmacêuticos dado que, podem fazer a triagem dos medicamentos em que podem ocorrer interações e tomar medidas para assegurar a dose adequada do medicamento nas alterações renais (Mihajlovic; Gauthier; MacDonald, 2016).

Relativamente à associação entre a pneumonia e a ocorrência de EArMs intra-hospitalares, resultados semelhantes foram encontrados no estudo realizado na Austrália por Parikh *et al.* (2014).

Ainda ao analisar as características dos doentes associadas à ocorrência de EArMs intra-hospitalares, verificou-se também que à medida que aumentava o número de diagnósticos secundários (complicações e/ou comorbilidades) também aumentava de forma independente a probabilidade de ocorrência EArMs intra-hospitalares (OR= 1.27; P<0.001). Estes resultados estão em concordância com diversos estudos realizados que identificam uma associação entre múltiplas comorbilidades e a ocorrência de EArMs (Sousa-Pinto *et al.*, 2018 ; Scripcaru ; Mateus ; Nunes, 2017 ; Poudel *et al.*, 2017). Por outro lado, a existência de maior número de complicações e/ou comorbilidades também está associada à múltipla medicação, que por sua vez também é um facto de risco para a ocorrência de EArMs (Laatikainen *et al.*,2017; Mihajlovic ; Gauthier; MacDonald, 2016).

Neste estudo também se constatou que o aumento dos dias de internamento estava associado de forma independente a uma maior probabilidade de ocorrência de EArMs intra-hospitalares (OR=1.06; P<0.001). Estes resultados estão em linha com a meta-

análise efetuada por Laatikainen *et al.* (2017), no período de 2000 a 2016, em que o aumento da duração de internamento foi identificado como um dos principais fatores de risco para a ocorrência de EArMs. Também Hauck e Zhao (2010) ao analisarem a relação entre os fatores de risco e a incidência dos três eventos adversos mais comuns nos hospitais (RAM, úlceras por pressão e infeções nosocomiais), verificaram que a duração do internamento aumentava a probabilidade de eventos adversos em magnitudes comparáveis a outros fatores de risco tais como idade, admissão urgente ou ter múltiplas comorbilidades.

Quanto ao tipo de tratamento, os episódios médicos apresentaram uma maior proporção de EArMs intra-hospitalares, tendo sido associados de forma independente a uma maior probabilidade de ocorrência de EArMs intra-hospitalares (OR=1.29; $p < 0.001$). Estes resultados encontram-se concordantes com a literatura que evidencia que os episódios médicos têm um risco superior de EArMs comparativamente aos cirúrgicos (Parikh *et al.*, 2014). Uma explicação para estes resultados pode estar associada ao facto deste subgrupo (episódios médicos) ter maior exposição ao risco (associado a uma maior duração de internamento) e ser uma população mais vulnerável, ou seja, mais idosa, com maior número de comorbilidades e maior complexidade terapêutica (Parikh *et al.*, 2014).

Associação entre EArMs intra-hospitalares e mortalidade

Neste estudo pode constatar-se na análise bivariada que a mortalidade observada nos episódios com EArMs intra-hospitalares foi significativamente superior aos episódios sem eventos (9.6% vs 4.5%, $p < 0,001$). Existe evidência científica que demonstra que a população com EArMs apresenta uma mortalidade superior em contexto de internamento hospitalar (Scripcaru; Mateus ; Nunes, 2017 ; Poudel *et al.*, 2017 ; Weiss ; Elixhauser, 2013).

Contudo, quando se efetuou a análise da associação dos EArMs intra-hospitalares com a mortalidade, ajustadas com as outras variáveis na regressão logística, verificou-se que os EArMs intra-hospitalares não estavam associados de forma independente a uma maior probabilidade de morte (OR =0.73; $p < 0.001$). Resultados semelhantes foram encontrados no estudo português de Sousa-Pinto *et al.* (2018) que ao comparar a taxa de mortalidade nos episódios com e sem EArMs, ajustados às características dos doentes e dos episódios, verificaram que a mortalidade era inferior no grupo com EArMs.

Os resultados deste estudo, relativamente à associação entre EArMs intra-hospitalares e mortalidade, contrastam com os resultados encontrados em outros estudos, com base na revisão do processo clínico, que evidenciam uma associação entre EArMs e aumento da mortalidade. Cabello *et al.* (2016), ao analisarem os registos clínicos de 1388 doentes adultos que faleceram num hospital em Espanha, constataram que 18.4% das mortes apresentavam uma associação com a RAM (11.5% administrados durante o

internamento e 6.84% antes da admissão no hospital). Os EArMs foram considerados responsáveis pela morte em 10.5% dos doentes internados e ter contribuído para a morte em 7.9%. Os medicamentos mais frequentes nas RAMs fatais foram os anti-trombóticos (anti-coagulantes ou anti-plaquetários) (23%), os psicotrópicos (21.2%) e a digoxina (11.3%). Num outro estudo realizado em quatro hospitais da África do Sul, por Mouton *et al.* (2014), verificou-se que a RAM contribuiu para a morte em 2,9% dos doentes internados e 16% das mortes estavam relacionadas com RAM (Mouton *et al.*, 2014). O tenofovir, a rifampicina e o cotrimoxazol foram os medicamentos mais frequentemente associados à mortalidade e 43% das RAM foram consideradas evitáveis.

Uma explicação possível para esta divergência de resultados, ou seja, não se ter observado neste estudo uma associação entre os EArMs intra-hospitalares e um aumento da mortalidade, pode estar relacionada com o facto de os eventos mais frequentes não serem os mais graves ou, existir uma subnotificação e/ou subcodificação dos eventos mais graves.

Infelizmente, nos dados a que se teve acesso na BDMH, não existia informação sobre a gravidade dos eventos codificados, pelo que se desconhece a proporção de eventos graves codificados. Por outro lado, também se desconhece as causas de morte pelo que não é possível conhecer a proporção de mortes associadas aos EArMs intra-hospitalares.

Associação entre EArM intra-hospitalares e duração de internamento

No presente estudo observou-se que os EArMs intra-hospitalares têm um impacto significativo na duração de internamento e conseqüentemente na eficiência dos hospitais, uma vez que a presença de um evento desse tipo estava diretamente associada a um aumento da duração do internamento em 8.18 dias ($B=8.18$; $p<0.001$). Estes resultados são similares aos de Parikh *et al.* (2014) que constataram que a duração de internamento foi superior 7 dias nos doentes com EArMs intra-hospitalares. Em outros estudos publicados também verificaram que os EArMs conduziram a um prolongamento da duração do internamento entre 1.7 a 6.7 dias (Sousa-Pinto *et al.*, 2018 ; Amelung *et al.*, 2017 ; Scripcaru ; Mateus ; Nunes, 2017 ; Poudel *et al.*, 2017 ; Weiss ; Elixhauser, 2013). Esta constatação é extremamente importantes na medida em que qualquer aumento da duração de internamento traduz-se de imediato em perdas financeiras para o hospital, para além do impacto ao nível pessoal e social para os doentes e famílias. No entanto, também não pode se descartar a hipótese de ser o prolongamento da duração de internamento que pode estar na origem da ocorrência de EArMs intra-hospitalares.

No estudo realizado por Amelung *et al.* (2017) além de identificarem que a duração de internamento foi superior nos doentes com EArMs, constataram ainda que nos EArMs potencialmente preveníveis a duração de internamento foi superior em um dia comparativamente aos EArMs não preveníveis. Estes resultados são extremamente

relevantes uma vez que são eventos que poderiam ter sido prevenidos e, conseqüentemente, evitadas as conseqüências para o hospital e para o doente/família.

Estes resultados, de alguma forma, remetem-nos para a necessidade de numa futura análise dos EArMs intra-hospitalares se identificar quais os eventos que são preveníveis e qual o seu impacto na eficiência e efetividade dos hospitais.

Após a discussão dos resultados deste estudo ressalva-se que estes devem ser observados com cautela devido às limitações do mesmo. Para o efeito, destacam-se três tipos de limitações. Primeiro, as informações incompletas ou possíveis erros de preenchimento da base de BDMH. Segundo, a não identificação de alguns EArMs intra-hospitalares, relacionada com problemas de subnotificação ou subcodificação. Terceiro, a escassez de alguns dados na BDMH, que seriam importantes para ajudar a explicar alguns resultados encontrados, nomeadamente a gravidade dos episódios, a gravidade dos EArMs codificados assim como, os eventos que poderiam ser prevenidos.

As limitações relacionadas com a codificação clínica dos dados administrativos, segundo os codificadores, podem estar associados com a insuficiente informação clínica constante nos processos dos doentes, a variabilidade na interpretação da informação existente e a pressão para codificar um elevado número de processos num curto espaço de tempo, existindo a probabilidade de uma maior concentração na quantidade em detrimento da qualidade, podendo resultar em falta de atenção aos detalhes da informação clínica (Lucyk; Tang ; Quan, 2017). A qualidade da codificação clínica também pode estar associada a questões relacionadas com o pagamento dos cuidados hospitalares (Amelung *et al.*, 2017 ; Hougland *et al.*, 2006).

Salienta-se no entanto, que nos últimos anos têm sido implementado medidas para melhorar o processo de codificação clínica, tendo como objetivo aprimorar a validade dos indicadores e garantir um financiamento adequado. Em Portugal, os codificadores clínicos são médicos que realizam um curso nacional padronizado e exame. Além disso, a BDMH é frequentemente avaliada pelos auditores externos tendo como finalidade garantir a qualidade dos dados, detetar e corrigir erros que possam surgir.

Contudo, este estudo também apresenta pontos fortes, dos quais se destaca a análise, dos EArMs que ocorreram durante o internamento hospitalar, à escala nacional durante um período de tempo de três anos. Além disso, foram adotadas estratégias com o objetivo de reduzir o efeito de eventuais confundimentos de outras variáveis independentes. Em particular, realizaram-se análises multivariadas para identificar as características da população associadas à ocorrência de EArMs intra-hospitalares e para analisar a associação desses eventos com a mortalidade e duração de internamento.

Apesar de nem todos os EArMs intra-hospitalares poderem ser prevenidos, este estudo contribuiu para melhorar a informação disponível sobre os EArMs intra-hospitalares a

nível nacional, sendo por isso uma boa base de conhecimento para apoiar a tomada de decisão por parte de administradores hospitalares e profissionais de saúde na priorização de recursos e no direcionamento de estratégias específicas para cada grupo de risco.

As estratégias emanadas por diferentes organizações internacionais, são consensuais em considerar que os programas para minimizar os eventos devem melhorar os processos, usar a tecnologia e construir uma cultura organizacional de segurança do doente (WHO, 2017 ; Institute for Healthcare Improvement, 2017).

No caso concreto dos EArMs intra-hospitalares as estratégias podem eventualmente passar por sistemas informatizados de apoio à decisão clínica (Parikh et al., 2014) especialmente ao nível das doenças com maior probabilidade de ocorrência de EArMs intra-hospitalares; reconciliação terapêutica e melhoria ao nível do processo do circuito do medicamento hospitalar - prescrição, transcrição, preparação, administração e monitorização – principalmente nas classes de medicamentos mais frequentemente associados aos EArMs e, simultaneamente, melhorar a cultura de segurança (WHO, 2017).

Face à problemática dos eventos adversos poderá ser equacionada uma nova filosofia nas instituições hospitalares, como o programa *TeamSTEPPS and Tools to Enhance Performance and Patient Safety* que foi desenvolvido pelo *Department of Defense* e pela *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, com a finalidade de melhorar a qualidade dos cuidados, a segurança do doente e a eficiência das organizações de saúde (AHRQ, 2017b). Este programa, implementado nos EUA, criou ferramentas e estratégias com vista a otimização do uso da informação, dos recursos humanos e financeiros com a finalidade de alcançar os melhores resultados clínicos para os doentes.

Para além da necessidade imperiosa dos hospitais serem mais eficazes na implementação de procedimentos de segurança para evitar os eventos adversos, também se torna fundamental fazer uma gestão eficiente da duração de internamento hospitalar.

O presente trabalho também reforçou a necessidade de se investigar de forma mais detalhada algumas áreas relacionadas com a frequência e impacto dos EArMs intra-hospitalares nos doentes e nos hospitais, para uma melhor compreensão desta problemática. Como sugestão para futuras linhas de investigação nesta área sugerem-se as seguintes:

- Analisar a frequência dos EArMs preveníveis que ocorrem na fase intra-hospitalares e o seu impacto na efetividade e eficiência dos hospitais;
- Analisar em que fase do circuito do medicamento ocorreram os EArMs preveníveis que aconteceram na fase intra-hospitalares;
- Analisar o nível de gravidade dos EArMs intra-hospitalares codificados e a sua associação com a mortalidade;
- Analisar a relação entre sistemas informatizados de apoio à decisão clínica e frequência de EArMs intra-hospitalares, nomeadamente com as drogas anti-neoplásicas ou imuno-supressoras.
- Analisar o impacto da cultura organizacional na notificação e codificação dos eventos adversos.

Após a presente discussão reforça-se o facto dos EArMs intra-hospitalares se apresentarem como um desafio à segurança do doente, à melhoria contínua da qualidade e à eficiência dos hospitais. Em causa, encontram-se ganhos em saúde significativos, na medida em que se prevê que o impacto dos EArMs intra-hospitalares produza efeitos negativos não só na qualidade dos cuidados prestados como também na qualidade de vida dos doentes. Por outro lado, os EArMs apresentam elevada probabilidade para aumentar os gastos em saúde associados ao prolongamento da duração de internamento e aos prováveis tratamentos subsequentes necessários para a reabilitação do doente.

Os resultados deste estudo, apontam para o facto de os EArMs intra-hospitalares serem um obstáculo para a qualidade em saúde e a eficiência das instituições existindo a necessidade de os estudar de forma mais detalhada, por forma a conhecer a sua verdadeira dimensão assim como para se implementarem estratégias efetivas para a sua resolução.

7. CONCLUSÃO

Os eventos adversos relacionados com o medicamento (EArMs) que ocorrem no contexto hospitalar representam uma das causas mais frequentes de lesões, existindo evidência científica que uma proporção significativa desses eventos poderia ser prevenida. Apesar do impacto destes eventos na morbidade, mortalidade e eficiência dos hospitais, estes ainda continuam a ser insuficientemente estudados.

A identificação da natureza e frequência dos eventos adversos, segundo a literatura consultada, é uma das etapas cruciais para hierarquizar prioridades de intervenção, avaliar o impacto dessas intervenções e definir áreas de pesquisa importantes de forma a se obter uma prestação de cuidados mais segura e mais eficiente.

Neste estudo, constatou-se que a frequência de EArMs intra-hospitalares foi de 0.6% do total de episódios analisados. Os dados apontaram para um aumento do número de EArMs intra-hospitalares ao longo do triénio, mas não ficou claro se esse aumento traduziu a realidade ou se esteve associado a uma melhoria no registo dos eventos no processo clínico e/ou na codificação clínica.

As cinco classes mais frequentes de medicamentos foram as drogas anti-neoplásicas/imuno-supressoras, os antibióticos especificados NCOP, os esteroides da cortical supra-renal, os anti-coagulantes e os diuréticos NCOP.

Ao se analisar as características da população associadas à uma maior ocorrência de EArMs intra-hospitalares verificou-se que a admissão com o diagnóstico principal de leucemia mieloide aguda sem menção de ter alcançado remissão e o síndrome nefrótico com lesão de glomerulonefrite membranosa foram os fatores que apresentaram uma maior associação com os eventos. As admissões do foro médico, o diagnóstico principal de pneumonia devida a microrganismo não especificado, o maior número de diagnósticos secundário e maior número de dias de internamento também estavam associados a uma maior probabilidade de ocorrência de EArMs.

Em relação a mortalidade constatou-se que esta foi significativamente superior nos episódios com EArMs intra-hospitalares mas, não se observou uma associação independente entre os eventos e o aumento da mortalidade.

Nos resultados salienta-se ainda a grande disparidade na duração de internamento entre os episódios com e sem EArMs intra-hospitalares, sendo esta muito superior nos episódios com eventos. Os episódios com eventos estavam diretamente associados a um aumento da duração de internamento em 8.18 dias. Mas, é preciso ter em consideração que o aumento da duração do internamento também poderá estar na origem da ocorrência de EArMs intra-hospitalares.

O presente estudo também permitiu perceber a necessidade de investigar de forma mais detalhada algumas áreas, para uma melhor compreensão da problemática dos EArMs intra-hospitalares.

Uma das mais relevantes prende-se com o aprofundamento do estudo ao nível das classes de medicamentos mais frequentemente associados aos EArMs intra-hospitalares. Em particular, seria pertinente investigar-se quais são os EArMs preveníveis e qual o seu impacto na efetividade e eficiência dos hospitais. Seria igualmente importante identificar em que fase do circuito do medicamento ocorreram esses eventos para se delinearem estratégias direcionadas para a causa do problema.

Outra área de investigação futura, que emerge deste estudo, consiste em analisar o nível de gravidade dos EArMs intra-hospitalares codificados e a sua associação com a mortalidade. Seria interessante perceber se a razão para não existir uma associação entre os EArMs intra-hospitalares e o aumento da mortalidade se deve ao facto de os eventos graves serem pouco frequentes ou estarem subnotificados e/ou subcodificados.

Uma outra área que requer investigação consiste em analisar relação entre sistemas informatizados de apoio à decisão clínica e frequência de EArMs intra-hospitalares, nomeadamente com a classe de medicamento mais frequentemente associada aos eventos. A literatura internacional aponta para uma diminuição dos eventos associados as drogas anti-neoplásicas/imuno-supressoras e os sistemas informatizados de apoio à decisão clínica, pelo que seria pertinente perceber se o mesmo acontece em Portugal.

No presente estudo, para além de se perceber a necessidade de investigar de forma mais detalhada algumas áreas, também emergem algumas reflexões para os administradores /gestores e profissionais de saúde.

Neste estudo observou-se uma elevada frequência de EArMs que ocorrem no contexto hospitalar, com eventual impacto na segurança dos doentes e eficiência das instituições hospitalares. Nem todos os eventos identificados poderiam ser evitados, com o conhecimento atual, mas as taxas poderiam ser reduzidas através de intervenções específicas destinadas a corrigir potenciais fontes de erro. A OMS e outras organizações internacionais são consensuais em considerar que as estratégias, com vista a minimização dos eventos, devem passar por melhorar os processos, usar a tecnologia e construir uma cultura organizacional de segurança do doente.

Em síntese, com este estudo pretendeu-se analisar a nível nacional, através da base de dados de morbilidade hospitalar e o indicador “Presente na admissão”, os EArMs que ocorreram durante o internamento hospitalar no triénio 2013-2015 e a sua associação com a mortalidade e a duração de internamento. Os resultados obtidos permitiram observar uma elevada percentagem de EArMs que ocorreram no contexto hospitalar e que esses eventos estavam associados de forma independente a um aumento da

duração de internamento. Neste estudo ainda foram identificadas as classes de medicamentos mais frequentes nos EArMs intra-hospitalares e algumas das características da população associadas a uma maior probabilidade de ocorrência desses eventos.

Os EArMs intra-hospitalares são um problema de grande magnitude, do ponto vista humano e económico, requerendo investigação urgente e minuciosa em diversas áreas com vista a identificar as suas causas e delinear estratégias eficazes para a sua prevenção/redução. Apesar de os resultados deste estudo serem apenas um pequeno contributo, para um problema de grandes dimensões, podem ser uma mais valia para ajudar administradores hospitalares e profissionais de saúde na priorização de recursos e no direccionamento de intervenções, para cada grupo de risco, com vista a minimizar os eventos adversos e respetivas consequências clínicas e financeiras.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACKROYD-STOLARZ, S. ; BOWLES, S. K. ; GIFFIN, L. - Validating administrative data for the detection of adverse events in older hospitalized patients. **Drug Healthcare and Patient Safety**. Annual : 6 (2014) 101-108.
- AGUIAR, P. – Estatística em investigação epidemiológica : SPSS. Lisboa : Climepsi Editores, 2007.
- AHRQ - Quality indicators tm patient safety indicators (PSI). Log of ICD-9-CM, ICD-10-CM/PCS and DRG Coding updates and revisions to psi documentation and software [Em linha]. Rockville : Agency for Healthcare Research and Quality, Department of Health and Human Services, 2017a. [Consult. 3 Out. 2017]. Disponível em http://www.qualityindicators.ahrq.gov/Downloads/Modules/PSI/V70/ChangeLog_PSI_v70.pdf
- AHRQ – TeamSTEPS [Em linha]. Rockville : Agency for Healthcare Research and Quality, Department of Health and Human Services, 2017b. [Consult. 3 de Out. 2017]. Disponível em: <https://www.ahrq.gov/teamsteps/index.html>
- AMELUNG, S., et al. - Association of preventable adverse drug events with inpatients length of stay : a propensity - matched cohort study. **International Journal of Clinical Practice**. 71 : 10 (2017) 1-9.
- ANTUNES; M. - Estudo identificou mais de 220 mil registos de reações adversas a medicamentos ocorridas em Portugal em ambiente hospitalar entre 2000 e 2015. **Boletim de Farmacovigilância**. 22 : 3 (2018) 1-4.
- BOTO, P.; COSTA, C.; LOPES, S. - Acreditação, benchmarking e mortalidade. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**. Volume Temático : 7 (2008) 103-115.
- CABELLO, A., *et al.* - Drug-related mortality among inpatients : a retrospective observational study. **European Journal of Clinical Pharmacology**. 72 : 6 (2016) 731–736.
- DONABEDIAN, A. - Evaluating the quality of medical care. 1966. **The Milbank quarterly**. 83 : 4 (2005) 691–729.
- DRÖSLER, S., et al. - International comparability of patient safety indicators in 15 OECD member countries : a methodological approach of adjustment by secondary diagnoses. **Health Services Research**. 47 (2012) 275–292.
- FLAATTEN, H., et al. - Adverse events and in-hospital mortality : an analysis of all deaths in a Norwegian health trust during 2011. **BMC Health Services Research**. 17 : 465 (2017) 1-7.
- FREITAS, A. ; LEMA, I. ; COSTA-PEREIRA, A. – Comorbidity coding trends in hospital administrative databases. In : ROCHA, A. et al. (eds.) - New advances in information systems and technologies. Recife : Springer, 2016. 609–617.
- GLANCE, L., et al. - Impact of the present-on-admission indicator on hospital quality measurement : experience with the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Inpatient Quality Indicators. **Medical Care**. 46 : 2 (2008) 112-119.
- GOLDMAN, L., et al. - The accuracy of present-on-admission reporting in administrative data. **Health Services Research**. 46 : 6 (2011) 1946–1962.
- GROENE, O. et al. - Feasibility of using administrative data to compare hospital performance in the EU. **International Journal for Quality in Health Care**. 26 : S1 (2014) 108–115.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - Strategies to reduce medication errors : working to improve medication safety [Em linha]. Washington : Department of Health and Human Services, 2015. [Consult. 3 Junho 2017]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/ucm143553.htm>
- HART, A. ; FORD, B. – Supplementary classification of external causes of injury and poisoning (E800-E999). In : HART, A. ; FORD, B. - ICD-9-CM Expert for Hospitals. International Classification of Diseases 9th Revision Clinical Modification. 6^a ed. [Washington, DC] : Ingenix , 2007, 10-25.
- HAUCK, K. ; ZHAO, X. - A structural equation model of adverse events and length of stay in hospitals. Melbourne : Department of Econometrics and Business Statistics. Monash University, Victoria, Australia, 2010. (Working Paper 04/10).

- HOGAN, H., et al. - Preventable deaths due to problems in care in English acute hospitals : a retrospective case record review study. **BMJ Quality & Safety**. 21 (2012) 737–745.
- HOHL, C., et al. - ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data : a systematic review. **Journal of the American Medical Informatics Association**. 21 : 3 (2014) 547-557.
- HOONHOUT, L. et al. – Nature, occurrence and consequences of medication-related adverse events during hospitalization : a retrospective chart review in the Netherlands. **Drug Safety**. 33 : 10 (2010) 853-864.
- HOUGLAND, P., et al. - Performance of International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification Codes as an adverse drug event surveillance system. **Medical Care**. 44 : 7 (2006) 1-8.
- HOUGLAND, P., et al. - Using ICD-9-CM codes in hospital claims data to detect adverse events in patient safety surveillance. In : HENRIKSEN, K. et al. - Advances in patient safety : new directions and alternative approaches. Rockville (MD) : Healthcare Research and Quality, 2008. 1-18.
- AHA – Quality metrics and reporting in value-based care : report from the front lines. [Em linha]. Chicago, IL : American Hospital Association, 2017. [Consult. 3 Junho 2017]. Disponível em: https://www.hhnmag.com/ext/resources/inc-hhn/pdfs/2017/HF_Critical-Conversations_Quality.pdf.
- INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT - SP 100 Introdução à segurança do paciente. [Em linha]. Boston : IHI, 2017. [Consult. 3 Jun. 2017]. Disponível em: <http://app.ihl.org/lmsspa/#/a5d865d5-9c8d-4db8-977f-8d8600cba5bf>
- INSTITUTE OF MEDICINE – Medicare : a strategy for quality assurance. Volume I. Washington, DC : National Academies Press, 1990.
- INSTITUTE OF MEDICINE - To err is human : building a safer health system. Washington, DC : National Academy Press, 2000.
- INSTITUTE OF MEDICINE - Crossing the quality chasm : a new health system for the 21st century. Washington, DC : National Academy Press , 2001.
- KOHN, L. ; CORRIGAN., J. ; DONALDSON, M. - To err is human: building a safer health system. Washington D.C. : National Academies Press, 2000.
- KOUCHKOVSKY, D. ; ABDUL-HAY, M. - Acute myeloid leukemia : a comprehensive review and 2016 update. **Blood Cancer Journal**. 6 : 441 (2016) 1-10.
- LAATIKAINEN, O., et al. - The prevalence of medication-related adverse events in inpatients : a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Clinical Pharmacology**. 73 : 12 (2017) 1539-1549.
- LINGSMA, H., et al. - Evaluation of hospital outcomes : the relation between length-of-stay, readmission, and mortality in a large international administrative database. **BMC Health Services Research**. 18 : 116 (2018) 1-10.
- LONG, S., et al. - What is known about adverse events in older medical hospital inpatients? : a systematic review of the literature. **International Journal for Quality in Health Care**. 25 : 5 (2013) 542–554.
- LOPES, S. - A relação entre eficiência e efetividade : aplicação ao internamento por doença cerebrovascular. Lisboa : Escola Nacional de Saúde Pública. Universidade Nova de Lisboa, 2010. Tese de Doutoramento em Saúde Pública na especialidade de Administração de Saúde.
- LUCYK, K. ; TANG, K. ; QUAN, H. - Barriers to data quality resulting from the process of coding health information to administrative data : a qualitative study. **BMC Health Services Research**. 17 : 766 (2017) 1-10.
- MAASS, C., et al. - Are administrative data valid when measuring patient safety in hospitals? : a comparison of data collection methods using a chart review and administrative data. **International Journal for Quality in Health Care**. 27 : 4 (2015) 305–313.
- MARJOUA, Y. ; BOZIC, J. - Brief history of quality movement in US healthcare. **Current Reviews in Musculoskeletal Medicine**. 5 : 4 (2012) 265–273.

- MARQUES, B., et al. - Detection of adverse events through hospital administrative data. In : ROCHA, A. et al. - Recent advances in information systems and technologies : avances in intelligent systems and computing. Vol 2 .Madeira : Springer International Publishing, 2017, 825-834.
- MARTINS, A. ; GIORDANI, F. ; ROZENFELD, S. - Adverse drug events among adult inpatients : a meta-analysis of observational studies. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**. 39 : 6 (2014) 609–621.
- MARTINS, M. - Investigação em segurança do paciente/doente - Curso Introdutório - Sessão 2 - Princípios da investigação em segurança do paciente/doente : Visão Geral. [Em linha]. Copenhaga : Organização Mundial da Saúde, 2012. [Consult. 3 Set. 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/research/Sessao2.pdf?ua=1>
- MIGUEL, A., et al. - Detection of adverse drug reactions using hospital databases : a nationwide study in Portugal. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**. 22 : 8 (2013) 907–913.
- MIGUEL, A., et al. - Methodologies for the detection of adverse drug reactions : comparison of hospital databases, chart review and spontaneous reporting. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**. 22 : 1 (2013a) 98–102.
- MIHAJLOVIC, S. ; GAUTHIER, J. ; MACDONALD, E. - Patient characteristics associated with adverse drug events in hospital : an overview of reviews. **Canadian Journal of Hospital Pharmacy**. 69 : 4 (2016) 294-300.
- MOUTON, P., et al. - Mortality from adverse drug reactions in adult medical inpatients at four hospitals in South Africa : a cross-sectional survey. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 80 : 4 (2014) 818–826.
- ONDER, G., et al. - Polypharmacy in nursing home in Europe : results from the SHELTER study. **The Journals of Gerontology**. 67 : 6 (2012) 698–704.
- PARIKH, P. et al - Exploring in-hospital adverse drug events using ICD-10 codes. **Australian Health Review**. 38 : 4 (2014) 454-460.
- PEDROS, C., et al. - Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. **European Journal of Clinical Pharmacology**. 70 : 3 (2014) 361–367.
- PINTOR-MARMOL, A., et al. - Terms used in patient safety related to medication : a literature review. **Pharmacoepidemiology Drug Safety**. 21 : 8 (2012) 799-809.
- PORTUGAL. MS. ACSS. - Atribuição do Indicador PNA – “Presente Na Admissão”. [Em linha]. Lisboa : Administração Central do Sistema de Saúde, IP. Ministério da Saúde, 2013a. [Consult. 01 Nov. 2017]. Disponível em: <http://www2.acss.min-saude.pt/Portals/0/APRESENTACAO%20PNA%20Abril%202013.pdf>
- PORTUGAL. MS. ACSS. - Circular Normativa Nº 8/2013. Atribuição do indicador PNA. [Em linha]. Lisboa : Administração Central do Sistema de Saúde, IP. Ministério da Saúde, 2013b. [Consult. 01 Nov. 2017]. Disponível em: <http://www2.acss.min-saude.pt/Portals/0/Circular%20Normativa%20N8%202013.pdf>
- PORTUGAL. MS. ACSS. - Grupos de Diagnósticos Homogéneos. [Em linha]. Lisboa : Administração Central do Sistema de Saúde, IP. Ministério da Saúde, 2018. [Consult. 1 Fev. 2018]. Disponível em <http://www2.acss.min-saude.pt/Default.aspx?TabId=460&language=pt-PT>
- PORTUGAL. MS. DGS. - Relatório segurança dos doentes : avaliação da cultura nos hospitais portugueses. Lisboa : Direção Geral da Saúde. Ministério da Saúde, 2015.
- PORTUGAL. MS. DGS. - PORTUGAL Doenças Oncológicas em Números – 2015. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Lisboa : Direção Geral da Saúde. Ministério da Saúde, 2016.
- PORTUGAL. ERS – O que se entende por qualidade dos serviços de saúde. Lisboa : Entidade reguladora da saúde, 2018. [Consult. 1 Maio. 2018]. Disponível em : <https://www.ers.pt/pages/226>
- POUDEL, D., et al. - Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA : a retrospective analysis from large inpatient database. **Pharmacoepidemiology Drug Safety**. 26 : 6 (2017) 635-641.
- RAFTER, N., et al. - Adverse events in healthcare : learning from mistakes. **QJM : An International Journal of Medicine**. 108 : 4 (2015) 273–277.

- ROTTENKOLBER, D. ; HASFORD, J. ; STAUSBERG, J. - Costs of adverse drug events in German hospitals : a microcosting study. **Value in Health**. 15 : 6 (2012) 868–875.
- SALMERÓN-GARCÍA, A., et al. - Detection of adverse drug reactions through the minimum basic data set. **Pharmacy World & Science**. 32 : 3 (2010) 322-328.
- SCRIPCARU, G. ; MATEUS, C. ; NUNES, C. - Adverse drug events : analysis of a decade : a Portuguese case-study, from 2004 to 2013 using hospital database. **PLoS One**. 12 : 6 (2017) 1-11.
- SHENG-LI., S., et al. - Identifying key performance indicators for holistic hospital management with a modified DEMATEL Approach. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. 14 : 934 (2017) 1-17.
- SOUSA, P., et al. - Segurança do doente : eventos adversos em hospitais portugueses: estudo piloto de frequência, impacto e evitabilidade. Lisboa: Escola Nacional de Saúde Pública, 2011.
- SOUSA, P., et al. - Estimating the incidence of adverse events in Portuguese hospitals : a contribution to improving quality and patient safety. **BMC Health Services Research**. 14:311 (2014) 1-6.
- SOUSA, P., et al. - Patient and hospital characteristics that influence incidence of adverse events in acute public hospitals in Portugal : a retrospective cohort study. **International Journal for Quality in Health Care**. 30 : 2 (2018) 132–137.
- SOUSA, P ; FURTADO, C. ; REIS, V. – Patient safety research : a challenge for public health. In : OVRETVEIT, J. ; SOUSA, P. – Quality and safety improvement research : methods and research practice from the international quality improvement research network. Lisboa : Escola Nacional de Saúde Pública. Universidade Nova de Lisboa, 2008.
- SOUSA-PINTO, B., et al. - Frequency and impact of adverse events in inpatients : a nationwide analysis of episodes between 2000 and 2015. **Journal of Medical Systems**. 42: 48 (2018) 1-9.
- STAUSBERG, J. - International prevalence of adverse drug events in hospitals : an analysis of routine data from England, Germany, and the USA. **BMC Health Services Research**. 14 : 125 (2014) 1-9.
- WACHTER, R. - Personal accountability in healthcare : searching for the right balance. **BMJ Quality Safety**. 22 : 2 (2013) 176-180.
- WEISS, A. ; ELIXHAUSER, A. - Characteristics of adverse drug events originating during the hospital stay , 2011. In : Agency for Healthcare Research and Quality - Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. [Em linha]. Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality, 2013, 1-13. [Consult. 14 Nov. 2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174680/>
- WHO - Medication Without Harm : WHO's Third Global Patient Safety Challenge. [Em linha]. Geneva : Document Production Services. World Health Organization, 2017. [Consult. 1 Set. 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/>
- WHO - Planning for the global patient safety challenge on medication safety. [Em linha]. Geneva : World Health Organization, 2016. [Consult. 2 Set. 2017]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/EARM/10665/254990/1/WHO-HIS-SDS-2016.20-eng.pdf>
- WHO - The conceptual framework for the international classification for patient safety : v1.1. : final technical report. [Em linha]. Geneva : Document Production Services. World Health Organization, 2009. [Consult. 2 Set. 2017]. Disponível em: http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf
- WRIGHT, A., et al. - Preventability of adverse drug events involving multiple drugs using publicly available clinical decision support tools. **American Journal of Health Systems Pharmacy**. 69 : 3 (2012) 221-227.
- WU, C. ; BELL, C. ; WODCHIS, W. - Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments : a retrospective study. **Drug Safety**. 35 : 9 (2012) 769–781.
- WU, T., et al. - Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999±2009. **Journal of the Royal Society of Medicine**. 103 : 6 (2010) 239-250.
- YU, A., et al. - Patient Safety 2030. London, UK : NIHR Imperial Patient Safety Translational Research Centre, 2016.
- ZEGERS, M., et al. - Adverse events and potentially preventable deaths in Dutch hospitals : results of a retrospective patient record review study. **Quality Safety Health Care**. 18 : 4 (2009) 297–302.

ANEXOS

ANEXO I – LISTA DE E-CÓDIGOS IAM

ICD-9-CM	Designação	Subcategorias	E-códigos
IAM			Nº
E850	Analgésicos. antipiréticos e anti-reumaticos	E850.0, E850.1, E850.2, E850.3, E850.4, E850.5, E850.6, E850.7, E850.8, E850.9	10
E851	Barbitúricos	---	1
E852	Outros sedativos e hipnóticos	E852.0, E852.1, E852.2, E852.3, E852.4, E852.5, E852.8, E852.9	8
E853	Tranquilizantes	E853.0, E853.1, E853.2, E853.8, E853.9	5
E854	Agentes psicotrópicos	E854.0, E854.1, E854.2, E854.3, E854.8	5
E855	Outros fármacos atuando no sistema nervoso central e no sistema nervoso autónomo	E855.0, E855.1, E855.2, E855.3, E855.4, E855.5, E855.6, E855.8, E855.9	9
E856	Antibióticos	---	1
E857	Outros anti-infecciosos	---	1
E858	Outros fármacos	E858.0, E858.1, E858.2, E858.3, E858.4, E858.5, E858.6, E858.7, E858.8, E858.9	10
TOTAL			50

Fonte: Hart ; Ford, 2007

IAM – Intoxicação accidental por medicamentos

ANEXO II – LISTA DE E-CÓDIGOS RAM

ICD-9-CM RAM	Designação	Subcategorias	E-códigos Nº
E930	Antibióticos	E930.0, E930.1, E930.2, E930.3, E930.4, E930.5, E930.6, E930.7, E930.8, E930.9	10
E931	Outros anti-infecciosos	E931.0, E931.1, E931.2, E931.3, E931.4, E931.5, E931.6, E931.7, E931.8, E931.9	10
E932	Hormonas e substitutos sintéticos	E932.0, E932.1, E932.2, E932.3, E932.4, E932.5, E932.6, E932.7, E932.8, E932.9	10
E933	Agentes sistémicos primários	E933.0, E933.1, E933.2, E933.3, E933.4, E933.5, E933.8, E933.9	8
E934	Agentes atuando principalmente nos constituintes do sangue	E934.0, E934.1, E934.2, E934.3, E934.4, E934.5, E934.6, E934.7, E934.8, E934.9	10
E935	Analgésicos. antipiréticos e anti- reumáticos	E935.0, E935.1, E935.2, E935.3, E935.4, E935.5, E935.6, E935.7, E935.8, E935.9	10
E936	Fármacos anticonvulsivantes e anti-Parkin sónicos	E936.0, E936.1, E936.2, E936.3, E936.4	5
E937	Sedativos e hipnóticos	E937.0, E937.1, E937.2, E937.3, E937.4, E937.5, E937.6, E937.8, E937.9	9
E938	Outros depressores do sistema nervoso central e anestésicos	E938.0, E938.1, E938.2, E938.3, E938.4, E938.5, E938.6, E938.7, E938.9	9
E939	Agentes psicotrópicos	E939.0, E939.1, E939.2, E939.3, E939.4, E939.5, E939.6, E939.7, E939.8, E939.9	10
E940	Estimulantes do sistema nervoso central	E940.0, E940.1, E940.8, E940.9	4
E941	Fármacos afetando principalmente o sistema nervoso autónomo	E941.0, E941.1, E941.2, E941.3, E941.9	5
E942	Agentes afetando principalmente o sistema cardiovascular	E942.0, E942.1, E942.2, E942.3, E942.4, E942.5, E942.6, E942.7, E942.8, E942.9	10
E943	Agentes afetando principalmente o sistema gastrointestinal	E943.0, E943.1, E943.2, E943.3, E943.4, E943.5, E943.6, E943.8, E943.9	9
E944	Fármacos do metabolismo da água. minerais e ácido úrico	E944.0, E944.1, E944.2, E944.3, E944.4, E944.5, E944.6, E944.7	8
E945	Agentes atuando principalmente nos músculos liso e esquelético e no sistema respiratório	E945.0, E945.1, E945.2, E945.3, E945.4, E945.5, E945.6, E945.7, E945.8	9
E946	Agentes afetando principalmente a pele e as mucosas. e fármacos utilizados em oftalmologia. otorrinolaringologia e estomatologia	E946.0, E946.1, E946.2, E946.3, E946.4, E946.5, E946.6, E946.7, E946.8, E946.9	10
E947	Outros fármacos e medicamentos. ou fármacos e medicamentos não especificados	E947.0, E947.1, E947.2, E947.3, E947.4, E947.8, E947.9	7
E948	Vacinas bacterianas	E948.0, E948.1, E948.2, E948.3, E948.4, E948.5, E948.6, E948.8, E948.9	9
E949	Outras vacinas e substâncias biológicas	E949.0, E949.1, E949.2, E949.3, E949.4, E949.5, E949.6, E949.7, E949.9	9
TOTAL			171

Fonte: Hart ; Ford, 2007

RAM – reação adversa ao medicamento

ANEXO III - ANÁLISE BIVARIADA DA MORTALIDADE

Variável	Falecido		p-value
	N	%	
Idade			<0.001
Vivo (M; DP)	56,5 (25.1)		
Falecido (M; DP)	72,5 (15.6)		
Gênero			<0.001
Masculino (0)	1321	8.1	
Feminino (1)	1093	6.1	
Tipo de admissão			<0.001
Urgente (0)	2081	9.1	
Programada (1)	333	2.9	
Tipo de tratamento			<0.001
Cirúrgico (0)	474	5.0	
Médico (1)	1940	7.8	
Nº Diagnósticos secundários			<0.001
Vivo (M; DP)	7.2 (20.6)		
Falecido (M; DP)	14.5 (43.9)		
Dias de internamento			<0.001
Vivo (M; DP)	13.6 (6.7)		
Falecido (M; DP)	25.5 (8.1)		
Diagnóstico principal			
486	212	14.3	<0.001
5811	7	0.9	<0.001
4280	87	10.6	<0.001
20500	54	11.5	<0.001
43491	93	13.5	<0.001
0389	91	22.4	<0.001
EArMs intra-hospitalares			<0.001
Sem eventos (0)	767	4.5	
Com eventos (1)	1647	9.6	

M – Média DP – Desvio padrão

486 - Pneumonia devida a microrganismo não especificado;

5811- Síndrome nefrótica com lesão de glomerulonefrite membranosa;

4280 - Insuficiência cardíaca congestiva não especificada;

20500- Leucemia mieloide aguda sem menção de ter alcançado remissão;

43491 - Oclusão de artéria cerebral não especificada com enfarte cerebral;

0389 - Septicemia não especificada

ANEXO IV - ANÁLISE BIVARIADA DIAS DE INTERNAMENTO

	Dias de internamento		<i>p-value</i>
	Média	Desvio padrão	
Idade			<0.001
Género			<0.001
Masculino (0)	15.7	21.6	
Feminino (1)	13.4	24.7	
Tipo de admissão			<0.001
Urgente (0)	16.2	23.2	
Programada (1)	11.2	22.8	
Tipo de tratamento			<0.001
Cirúrgico (0)	16.93	25.8	
Médico (1)	13.60	22.0	
Nº Diagnósticos secundários			<0.001
Diagnóstico principal			
486	14.0	13.7	0.200
5811	6.7	8.4	<0.001
4280	15.1	33.3	0.571
20500	36.1	23.7	0.511
43491	17.2	19.2	<0.001
0389	21.2	20.9	<0.001
EArMs intra-hospitalares			<0.001
Sem eventos (0)	6.43	10.3	
Com eventos (1)	22.60	29.0	

486 - Pneumonia devida a microrganismo não especificado;

5811- Síndrome nefrótica com lesão de glomerulonefrite membranosa;

4280 - Insuficiência cardíaca congestiva não especificada;

20500- Leucemia mieloide aguda sem menção de ter alcançado remissão;

43491 - Oclusão de artéria cerebral não especificada com enfarte cerebral;

0389 - Septicemia não especificada