

Suely Rozenfeld^IFabiola Giordani^{II}Sonia Coelho^{III}

Eventos adversos a medicamentos em hospital terciário: estudo piloto com rastreadores

Adverse drug events in hospital: pilot study with trigger tool

RESUMO

OBJETIVO: Estimar a frequência e caracterizar os eventos adversos a medicamentos em hospital de cuidados terciários.

MÉTODOS: Revisão retrospectiva de 128 prontuários de hospital do Rio de Janeiro, em 2007, representando 2.092 pacientes. A ferramenta utilizada foi uma lista de rastreadores, como antídotos, análises laboratoriais com resultados anormais, suspensão brusca de medicação e outros. Foi extraída amostra aleatória simples daqueles pacientes com 15 anos ou mais de idade. Foram excluídos pacientes oncológicos e da obstetria, e os internados por menos de 48 horas ou na emergência. Os pacientes com e sem eventos adversos a medicamentos foram comparados quanto a características sociais, demográficas e de doenças, para testar as diferenças entre os grupos.

RESULTADOS: Cerca de 70,0% dos prontuários apresentaram no mínimo um rastreador. A capacidade dos rastreadores de identificar eventos adversos a medicamentos foi 14,4%. A incidência de eventos adversos a medicamentos foi 26,6/100 pacientes. Foram identificados um ou mais eventos em 15,6% dos pacientes. O tempo mediano de permanência hospitalar foi 35,2 dias para os pacientes com eventos adversos a medicamentos e 10,7 dias para os demais ($p < 0,01$). As classes de medicamentos mais envolvidos foram as que atuam sobre o aparelho cardiovascular e sobre o sistema nervoso, e os do trato digestivo e metabolismo. Os fármacos mais imputados foram: tramadol, dipirona, glibenclamida e furosemida. Do total de eventos, 82,0% contribuíram ou provocaram danos temporários ao paciente e demandaram intervenção, e 6,0% podem ter contribuído para o óbito do paciente. Estima-se que o hospital apresente, anualmente, 131 eventos de sonolência e lipotímia, 33 quedas e 33 hemorragias potencialmente associados aos medicamentos.

CONCLUSÕES: Quase 1/6 dos pacientes internados apresentou um evento adverso a medicamentos (16,0%). A ferramenta estudada pode ser útil como técnica de monitoramento e avaliação do resultado dos cuidados aos pacientes internados. A revisão da terapia com psicotrópicos merece ser feita, dada a frequência de eventos associados, como sedação excessiva, letargia, queda e hipotensão.

DESCRITORES: Preparações Farmacêuticas, efeitos adversos. Toxicidade de Drogas, uso terapêutico. Suspensão de Tratamento. Programas de Rastreamento. Valor Preditivo dos Testes. Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos. Atenção Terciária à Saúde. Segurança do Paciente.

^I Escola Nacional de Saúde Pública "Sergio Arouca". Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Departamento de Epidemiologia e Bioestatística. Instituto da Saúde da Comunidade. Universidade Federal Fluminense. Niterói, RJ, Brasil

^{III} Gerência de Risco. Hospital Federal dos Servidores do Estado. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Correspondência | Correspondence:
Suely Rozenfeld
Rua Leopoldo Bulhões, 1480 8º andar
Manguinhos
21041-210 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: rozenfel@ensp.fiocruz.br

Recebido: 30/1/2013
Aprovado: 23/7/2013

Artigo disponível em português e inglês em:
www.scielo.br/rsp

ABSTRACT

OBJECTIVE: To estimate the frequency of and to characterize the adverse drug events at a tertiary care hospital.

METHODS: A retrospective review was carried out of 128 medical records from a hospital in Rio de Janeiro in 2007, representing 2,092 patients. The instrument used was a list of triggers, such as antidotes, abnormal laboratory analysis results and sudden suspension of treatment, among others. A simple random sample of patients aged 15 and over was extracted. Oncologic and obstetric patients were excluded as were those hospitalized for less than 48 hours or in the emergency room. Social and demographic characteristics and those of the disease of patients who underwent adverse events were compared with those of patients who did not in order to test for differences between the groups.

RESULTS: Around 70.0% of the medical records assessed showed at least one trigger. Adverse drug events triggers had an overall positive predictive value of 14.4%. The incidence of adverse drug events was 26.6 per 100 patients and 15.6% patients suffered one or more event. The median length of stay for patients suffering an adverse drug event was 35.2 days as against 10.7 days for those who did not ($p < 0.01$). The pharmacological classes most commonly associated with an adverse drug event were related to the cardiovascular system, nervous system and alimentary tract and metabolism. The most common active substances associated with an adverse drug event were tramadol, dypirone, glibenclamide and furosemide. Over 80.0% of events provoked or contributed to temporary harm to the patient and required intervention and 6.0% may have contributed to the death of the patient. It was estimated that in the hospital, 131 events involving drowsiness or fainting 33 involving falls, and 33 episodes of hemorrhage related to adverse drug effects occur annually.

CONCLUSIONS: Almost one-sixth of in-patients (16.0%) suffered an adverse drug event. The instrument used may prove useful as a technique for monitoring and evaluating patient care results. Psychotropic therapy should be critically appraised given the frequency of associated events, such as excessive sedation, lethargy, and hypotension.

DESCRIPTORS: Pharmaceutical Preparations, adverse effects. Drug Toxicity, therapeutic use. Withholding Treatment. Mass Screening. Predictive Value of Tests. Adverse Drug Reaction Reporting Systems. Tertiary Healthcare. Patient Safety.

INTRODUÇÃO

Os eventos adversos aos medicamentos (EAM) em adultos internados em hospitais são objeto de interesse crescente.

As frequências de EAM em adultos hospitalizados são díspares. Revisão sistemática identificou 1,7 a 51,8 eventos por 100 internações entre 29 estudos. A variabilidade nas estimativas pode ser atribuída a diferenças na definição e nas técnicas de captação de EAM, nas características das populações e nos hábitos de prescrição.²

Diversas abordagens são empregadas para captar EAM. Nas implícitas, a técnica para identificar eventos é menos sistematizada, há subjetividade e baixa confiabilidade

entre o julgamento dos avaliadores, mesmo quando experientes.¹ As abordagens com automatização de procedimentos, busca ativa ou monitoramento identificam número maior de eventos do que as dependentes das notificações espontâneas.^{9,16} O emprego de vigilância automatizada¹⁶ ou de sistemas informatizados de apoio a decisões clínicas¹⁷ garante maior objetividade à avaliação. A investigação a partir dos bancos de dados administrativos de abrangência nacional²³ aliada à classificação internacional das doenças^{3,15} contribui para diminuir o tempo gasto nas análises e melhorar a relação custo-benefício do processo de identificação de eventos.

Os sinais ou rastreadores estão entre as abordagens recentes, atuam como pistas a conduzir aos eventos adversos e são usados em ambiente hospitalar de modo prospectivo⁵ e retrospectivo¹⁰ em estudos de intervenção⁶ ou nos serviços de emergência.²²

Os EAM mostram-se promissores em vários ambientes e com diferentes abordagens. O objetivo deste estudo foi estimar a frequência e caracterizar os EAM em hospital de cuidados terciários.

MÉTODOS

Consideramos EAM a ocorrência de dano ao paciente relacionado à intervenção médica com o uso de medicamentos, resultando distúrbio temporário ou permanente do funcionamento físico ou psicológico do corpo humano ou de sua estrutura. A definição inclui os erros de prescrição, dispensação ou administração e as reações adversas.²¹ Foram excluídos os eventos presentes na admissão hospitalar.

Realizou-se estudo retrospectivo de revisão de prontuários em hospital do Rio de Janeiro, com cerca de 450 leitos para cuidados terciários a pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), distribuídos em clínicas médicas e cirúrgicas. A coordenação esteve a cargo de equipe de pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz/Ministério da Saúde. A avaliação dos prontuários foi realizada em conjunto com médicos, farmacêuticos e enfermeiras da Gerência de Risco do Hospital.

Foram extraídas quatro amostras aleatórias simples das altas hospitalares de janeiro, abril, julho e outubro de 2007, a partir dos bancos de dados com os registros das internações. A coleta de dados em períodos diferentes visou proteger o estudo de variação sazonal da frequência e tipo de eventos. Foram selecionados os prontuários do primeiro mês de cada trimestre considerando as variações ao longo do ano. Cada paciente hospitalizado no período teve a mesma probabilidade de ser selecionado para participar do estudo. Os seguintes parâmetros foram considerados para cálculo do tamanho amostral: erro de 10%; significância estatística de 95%; frequência do evento estudado de 10%; e perdas de 10%. Foram excluídos os pacientes com menos de 15 anos, os oncológicos, os internados por menos de 48 horas, na emergência ou na obstetria. Todos os dias de internação foram examinados, excluindo-se aqueles em unidades de cuidados intensivos. Não houve reinternações. Consideraram-se elegíveis 2.092 prontuários, totalizando amostra de 128 prontuários correspondentes a 1.862 pacientes-dia. Não houve perdas insubstituíveis.

As fontes de informação foram: sumário de alta, folhas de prescrição de medicamentos, folhas de

evolução do prontuário e Formulário de Autorização para Internação Hospitalar do SUS. As informações coletadas abrangeram: dados demográficos e comorbidades presentes na admissão do paciente; frequência de uso, dose e via de administração de cada fármaco prescrito; resultados dos exames laboratoriais; evolução do paciente, feita pelas equipes médica, de enfermagem e da farmácia; descrição e data de ocorrência de rastreadores e de eventos adversos, registrados como tal ou como intercorrências que pudessem associar-se ao uso de fármacos.

Programa de entrada de dados para equipamento eletrônico portátil foi desenvolvido para evitar erros e facilitar o registro das informações extraídas.

Os rastreadores empregados, após os ajustes na lista proposta por Rozich,²¹ foram reunidos em três grupos. O primeiro inclui uso de: antialérgicos; coagulantes; flumazenil; antieméticos; naloxona; antidiarreicos; poliestireno sódico. E, ainda, uso de digoxina, acompanhado de sinais e sintomas de intoxicação (arritmia, bradicardia, náuseas, vômitos, anorexia, alterações visuais). O segundo grupo inclui: glicemia abaixo de 50 mg/dL; tempo parcial de tromboplastina (PTT) acima de 100 segundos; *International Normalized Ratio* (INR) acima de 6; contagem de glóbulos brancos abaixo de $3.000 \times 10^6/\mu\text{l}$; contagem de plaquetas abaixo de 50.000; elevação de creatinina sérica. O terceiro grupo incluiu: sedação excessiva, letargia, hipotensão, quedas; *rash* cutâneo; interrupção abrupta da medicação; transferência a um nível de atenção de maior complexidade.

Cada prontuário selecionado foi avaliado por dois profissionais independentemente para a busca de rastreadores e de eventos adversos. A associação entre o evento adverso e o medicamento suspeito foi estabelecida considerando a relação temporal entre ambos, a evolução clínica do paciente, assim como a descrição na literatura de eventos similares. Os prontuários com EAM identificados por pelo menos um avaliador eram minuciosamente discutidos em reuniões com todos os participantes da equipe de avaliação. Isso contribuía para dirimir dúvidas e chegar ao consenso sobre a ocorrência e a gravidade de cada evento e sua relação com os fármacos.

Detalhes sobre os rastreadores estão divulgados em outras publicações.^{11,20}

Os subgrupos de pacientes sem e com EAM foram comparados e os valores apresentados como número absolutos, proporções, médias e desvios-padrão. As diferenças entre os subgrupos, segundo variáveis selecionadas, foram submetidas a testes de significância estatística (Qui-quadrado, exato de Fisher e *t* de Student).

O Valor Preditivo Positivo (VPP) global foi calculado para o conjunto dos rastreadores e para cada rastreador. VPP foi definido como: número de pacientes nos quais um rastreador encontrado indicou um EAM dividido pelo número de pacientes nos quais um rastreador indicou um EAM somado ao número de pacientes em que um rastreador não indicou um EAM.¹² Calculou-se a taxa “rastreadores por 100 prontuários” e a taxa “EAM por 100 prontuários” para cada rastreador.

Foi calculada a incidência total de EAM e a sua distribuição por tipo de evento, cada um correspondendo a um par EAM-fármaco imputado, classificado de acordo com a gravidade do dano ao paciente, com base no *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention Index for Categorizing Errors*.²¹

Os fármacos imputados foram classificados segundo a *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*^{24,a} e sua distribuição foi apresentada como frequência absoluta e relativa.

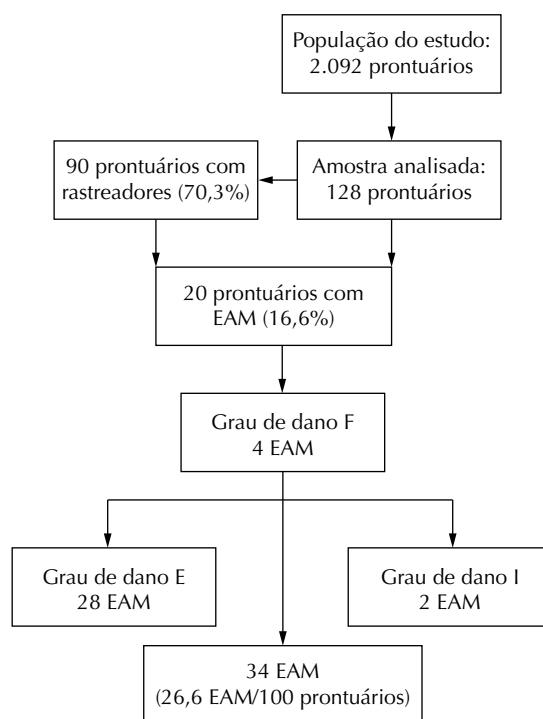
O Índice de Charlson^{4,8} foi empregado para a análise das comorbidades e permite avaliar a gravidade do paciente com base em 19 condições clínicas. O índice foi aplicado ao diagnóstico principal e ao secundário.

O projeto de pesquisa foi aprovado pela comissão de ética do hospital estudado (Processo nº CEP 000.283/2007).

RESULTADOS

A média de idade foi 53,2 (DP = 17,4) anos, o sexo predominante o feminino (60,2%) e o tempo médio de internação 14,6 (DP = 19,9) dias. Em 73,0% dos casos, havia no prontuário informação sobre ocupação, dos quais 47,9% eram aposentados e 18,1% exerciam atividades domésticas (Tabela 1). Os diagnósticos principais mais encontrados foram: neoplasias (25,8%); doenças do aparelho digestivo (20,3%); doenças do aparelho geniturinário (15,6%); e doenças do aparelho circulatório (14,8%).

Houve diferença significativa no tempo de internação entre os pacientes sem EAM e com EAM ($p < 0,01$), menor para o primeiro grupo (10,7 dias *versus* 35,2 dias). As características dos pacientes relacionadas à gravidade do caso não foram estatisticamente significantes na comparação entre os dois grupos, segundo o Índice de Charlson. A probabilidade de apresentar EAM foi mais elevada entre aqueles com número e gravidade maiores de comorbidades. Os que se declararam “do lar” tiveram maior probabilidade de apresentar EAM em relação aos que disseram “ser aposentado” ($p = 0,037$) (Tabela 1).



E = dano temporário ao paciente e necessidade de intervenção;
F = dano temporário ao paciente e necessidade de internação hospitalar ou prolongamento do tempo de internação;
I = óbito; EAM: eventos adversos a medicamentos

Figura. Fluxograma representativo da população do estudo e dos eventos adversos a medicamentos identificados por rastreadores em hospital federal. Rio de Janeiro, RJ, 2007.

Os rastreadores mostram que 15,6% dos prontuários apresentaram EAM. Como houve pacientes que sofreram dois ou mais eventos, obteve-se 34 EAM, 32 produziram dano temporário aos pacientes e dois contribuíram para o óbito. A taxa de eventos foi estimada em 26,6 EAM/100 prontuários (Figura).

O VPP global foi de 14,4 (Tabela 2).

Entre os 18 rastreadores, quatro (antagonistas dos benzodiazepínicos; antagonistas dos opioides; KPTT acima de 100 segundos; RNI acima de seis) não foram identificados entre os prontuários avaliados. Outros seis (uso de antialérgicos, ou de anti-diarreicos, ou de resina de troca iônica; leucócitos diminuídos; plaquetas diminuídas; transferência para nível de cuidado de maior complexidade), embora descritos nos prontuários, não identificaram EAM. Entre os oito restantes (uso de coagulantes, ou de antieméticos, ou de digoxina; glicemia < 50 mg/dL; elevação da creatinina sérica; sedação; rash cutâneo; interrupção abrupta da medicação), o VPP variou de 12,0% a 100,0%.

^aWHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2013. Oslo, 2013 [citado 2012 dez 10]. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

Tabela 1. Características dos pacientes internados, segundo ocorrência de eventos adversos a medicamentos identificados por rastreadores em hospital federal. Rio de Janeiro, RJ, 2007.

Variável	Sem EAM		Com EAM		Total		P ^a
	n	%	n	%	n	%	
Idade média ^a	53,3(17,3)	–	52,8(18,2)	–	53,2(17,4)	–	0,908
Sexo							0,988
Feminino	65	84,4	12	15,6	77	60,2	
Masculino	43	84,3	8	15,7	51	39,8	
Raça/Cor da pele							0,919
Branco	48	82,8	10	17,2	58	48,7	
Preto	19	86,4	3	13,6	22	18,5	
Pardo	33	84,6	6	15,4	39	32,8	
Escolaridade							0,57
Até 1º grau incompleto	54	80,6	13	19,4	67	73,6	
2º grau incompleto	18	90,0	2	10,0	20	22,0	
Nível superior	3	75,0	1	25,0	4	4,4	
Ocupação							0,037
Aposentado	37	82,2	8	17,8	45	47,9	
Do lar	12	70,6	5	29,4	17	18,1	
Outra atividade	31	96,9	1	3,1	32	34,0	
ICC							0,312
0	67	87,0	10	13,0	77	60,2	
≥ 1	41	80,4	10	19,6	51	39,8	
Tempo médio de internação (dias) ^a	10,7(15,3)	–	35,2(28,0)	–	14,6(19,9)	–	< 0,01

ICC: Índice de comorbidades de Charlson; EAM: eventos adversos a medicamentos

Teste Qui-quadrado ou exato de Fisher para as variáveis categóricas e teste *t* de Student para as variáveis contínuas.

^a Os valores apresentados são as médias e, entre parênteses, os respectivos desvios-padrão.

Foram 34 EAM no total, e os mais frequentes foram náuseas e vômitos (dez eventos), sonolência (cinco) e hipoglicemia (quatro). Entre os restantes, estão: lipotímia (três) e hipotensão, insuficiência renal, prurido, queda e sangramento (dois eventos cada) (Tabela 3). Os dois EAM de maior gravidade ocorreram num único paciente, um homem com 79 anos, diagnóstico de aneurisma da aorta tóraco-abdominal sem menção de ruptura (CID-10 I71.6), internado durante 49 dias. O paciente apresentou hipotensão e insuficiência renal, que podem ser atribuídos ao uso da associação captopril + espirolactona + isossorbida + furosemida e ao uso da sinvastatina, respectivamente. O uso da medicação pode ter precipitado o óbito.

Os 34 EAM foram associados a 54 fármacos. As classes de medicamentos mais envolvidas foram as que atuam sobre o aparelho cardiovascular (27,8%); sobre sistema nervoso (22,2%); e sobre o aparelho digestivo e o metabolismo (20,4%) (Tabela 4). Os fármacos mais imputados foram: tramadol (quatro eventos), dipirona (quatro), glibenclamida (três) e furosemida (três).

DISCUSSÃO

Estima-se que 15,6% dos pacientes hospitalizados apresentem EAM, valor que se encontra no intervalo, embora amplo, das estimativas de revisão recente.² Outros estudos identificaram eventos com o auxílio de rastreadores ou de sinais clínicos e laboratoriais e encontraram valores variados: de 2%,⁵ 3,4%¹⁰ e 24%.⁷ Diversos fatores podem afetar as estimativas; entre eles, a implantação de intervenções para melhorar a segurança do paciente. Houve redução de três vezes na proporção de EAM após intervenção educativa com informação sobre medicamentos em dois anos nos EUA.⁶

A comparação entre os grupos de pacientes sugere tempo médio de internação maior para aqueles com EAM (35 dias *versus* 11 dias, $p < 0,01$), o que coincide com outros autores.^{5,9} A duração aumentada da internação significa ônus para sistema de saúde e aumento dos riscos para o paciente inerentes ao ambiente hospitalar.

Os pacientes com comorbidades e quadros mais graves apresentaram EAM em proporção maior que os demais (19,6% *versus* 13,0%), embora a diferença não

Tabela 2. Frequência de rastreadores encontrados, de eventos adversos a medicamentos identificados e Valor Preditivo Positivo em hospital federal. Rio de Janeiro, RJ, 2007.

Lista de rastreador	Rastreador por 100 prontuários	Eventos adversos a medicamentos por 100 prontuários	Valor preditivo positivo ^a
Antialérgicos (dexclorfeniramina, loratadina, prometazina e epinefrina)	7,0	0,0	0,0
Coagulantes (vitamina K1 e protamina)	4,7	0,8	16,7
Antagonista de benzodiazepínico (flumazenil)	0,0	0,0	–
Antiemético (bromoprida, metoclopramida e ondansetrona)	58,6	7,0	12,0
Antagonista de opioide (naloxona)	0,0	0,0	–
Antidiarréicos (loperamida)	1,6	0,0	0,0
Resina de troca iônica (poliestirenosulfonato de cálcio)	0,8	0,0	0,0
Glicemia < 50 mg/dL	2,3	0,8	33,3
KPTT > 100 segundos	0,0	0,0	–
RNI > 6	0,0	0,0	–
Leucócitos < 3.000	1,6	0,0	0,0
Plaquetas < 50.000	0,8	0,0	0,0
Uso de digoxina e arritmia, bradicardia, náuseas, vômito, anorexia ou alterações visuais	2,3	0,8	33,3
Elevação da creatinina sérica	8,6	1,6	18,2
Sedação excessiva, letargia, queda, hipotensão	27,3	7,0	25,7
Rash cutâneo	0,8	0,8	100,0
Interrupção abrupta da medicação	63,3	7,8	12,4
Transferência para nível de cuidado mais complexo	5,5	0,0	0,0
Total	185,2	26,6	14,4

^a VPP = n° de prontuários em que o rastreador indicou EAM x 100/n° de prontuários em que o rastreador indicou EAM + n° de prontuários em que o rastreador não indicou EAM. O denominador é o número de vezes em que o rastreador ocorreu, tenha ele indicado ou não EAM. Exemplo: antiemético: 7,0 x 100/58,6 = 12,0.

apresentasse significância estatística. Os casos mais complexos, com mais doenças e com mais intervenções, parecem ter maior probabilidade de apresentar complicações do cuidado e interações entre fármacos e doenças.

Os danos relativos aos EAM graves ou que levam ao óbito costumam apresentar frequência relativamente baixa.^{7,9} Estimamos que 82,0% dos eventos produziram dano temporário ao paciente e necessidade de alguma intervenção. Entretanto, mesmo de baixa gravidade, os eventos devem ter causado desconforto relevante para o paciente ao merecerem registro em prontuário.

Os analgésicos e os antibióticos estão entre os fármacos mais envolvidos em eventos adversos,²¹ embora a medicação cardiovascular também figure entre as classes mais imputadas.⁹ Os três grupos corresponderam a 61,0% dos fármacos envolvidos no presente estudo.

Os rastreadores mais encontrados foram: interrupção abrupta da medicação, prescrição de antieméticos e quadros de sedação, letargia, queda ou hipotensão, o que coincide com Rozich.²¹ Dada a frequência elevada

de ocorrência desses rastreadores (acima de 27/100 prontuários), foi possível identificar número maior de EAM. A sedação excessiva apresentou o melhor desempenho: em 1/4 dos casos em que aparece indica um possível EAM.

Há rastreadores que, uma vez presentes, embora em menor número de prontuários, foram mais eficazes na identificação de EAM: o rash cutâneo, a glicemia < 50 mg/dL e o uso de digoxina com sinais clínicos ou sintomas de intoxicação digitalica. Isso significa maiores VPP e identificação de eventos adversos em proporções > 1/3.

A comparação do desempenho de cada rastreador é problemática porque o resultado pode ser afetado pelo tamanho da amostra. Além disso, o desempenho do rastreador pode variar ao longo do tempo e das mudanças nas práticas diagnósticas e terapêuticas.

A “interrupção abrupta da medicação” foi rastreador identificado em 63,0% dos prontuários. Ele pode ser afetado por fatores não conectados com a clínica e com o tratamento dos pacientes, como padronização

Tabela 3. Descrição dos eventos adversos a medicamentos, medicamentos imputados e grau de dano ao paciente em hospital federal. Rio de Janeiro, RJ, 2007.

Eventos adversos a medicamentos	Número de casos	% ^a	Medicamentos imputados	Grau de dano
Náusea e/ou vômito	10	29,4	Dipirona	E
			Ceftriaxona	E
			Deslanosídeo	E
			Tramadol	E
			Cefazolina	E
			Ciprofloxacina	E
			Levofloxacina + tramadol	E
			Indometacina + levofloxacina	E
Sonolência	5	14,7	Metronidazol + tramadol + clindamicina + dipirona + ranitidina	E
			Tramadol	E
			Clonazepam	E
			Metoclopramida	E
			Diazepam	E
			Prometazina	E
Hipoglicemia	4	11,8	Glibenclamida + metformina	E
			Glibenclamida	E
			Insulina	E
Lipotímia	3	8,8	Furosemida + dipirona + metoclopramida	E
			Propranolol + hidroclorotiazida	F
			Levotiroxina	E
Hipotensão	2	5,9	Captopril + furosemida + anlodipina + atenolol	E
			Captopril + espironolactona + isossorbida + furosemida	I
Insuficiência renal	2	5,9	Sinvastatina	I
			Anfotericina B	E
Prurido	2	5,9	Clindamicina	F
			Vancomicina	E
Queda	2	5,9	Diazepam + dexclorfeniramina	F
			Hidroxizina	F
Sangramento	2	5,9	Enoxaparina	E
Arritmia	1	2,9	Digoxina + omeprazol + carvedilol	E
Diarreia	1	2,9	Lactulose	E

E: dano temporário ao paciente e necessidade de intervenção; F: dano temporário ao paciente e necessidade de internação hospitalar ou prolongamento do tempo de internação; I: óbito

^a O número de casos não coincide com o número de linhas na coluna "Medicamentos imputados" porque há pares repetidos EAM-fármaco (náusea-dipirona = 2 casos, hipoglicemia-glibenclamida + metformina = 2 casos; e sangramento-enoxaparina = 2 casos).

e aquisição de produtos farmacêuticos, assim como qualidade dos sistemas de registro de informação. Ele permitiu identificar EAM em quase 8,0% dos prontuários e indica que a qualidade da gestão hospitalar na área de medicamentos necessita ser aprimorada.

O método dos rastreadores (*trigger tool*) para identificar EAM permitiu combinar o exame de parâmetros laboratoriais impressos em formulários digitalizados com a leitura das folhas da evolução do prontuário. As vantagens da objetividade das informações eletrônicas

Tabela 4. Classes dos medicamentos relacionados a um evento adverso a medicamento de acordo com o primeiro e o segundo níveis da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* em hospital federal. Rio de Janeiro, RJ, 2007.

Código - Grupo da classificação <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>	n	Proporção (%)
A - Aparelho digestivo e metabolismo	11	20,4
A02 - Agentes relacionados a desordens ácidas	2	3,7
A03 - Agentes para distúrbios da função gastrointestinal	2	3,7
A06 - Laxativos	1	1,9
A10 - Medicamentos usados no diabetes	6	11,1
B - Sangue e órgãos hematopoiéticos	2	3,7
B01 - Medicamentos antitrombóticos	2	3,7
C - Aparelho cardiovascular	15	27,8
C01 - Terapia cardíaca	3	5,6
C03 - Diuréticos	5	9,3
C07 - Agentes beta-bloqueadores	3	5,6
C08 - Bloqueadores dos canais de cálcio	1	1,9
C09 - Agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina	2	3,7
C10 - Agentes modificadores do perfil lipídico	1	1,9
H - Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas	1	1,9
H02 - Corticosteroides para uso sistêmico	1	1,9
J - Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico	10	18,5
J01 - Antibacterianos para uso sistêmico	9	16,7
J02 - Antimicóticos para uso sistêmico	1	1,9
M - Sistema músculo-esquelético	1	1,9
M01 - Anti-inflamatórios e antirreumáticos	1	1,9
N - Sistema nervoso	12	22,2
N02 - Analgésicos	8	14,8
N03 - Antiepiléticos	1	1,9
N05 - Psicolépticos	3	5,6
R - Sistema respiratório	2	3,7
R06 - Anti-histamínico de uso sistêmico	2	3,7
Total	54	100,0

n: número de vezes que a classe do medicamento foi associada a um EAM

associaram-se com a eficácia da leitura crítica dos prontuários, um processo longo e subjetivo.

Este estudo possui como pontos positivos: a extração de amostra representativa do hospital; a padronização dos procedimentos para identificação dos rastreadores e dos eventos adversos; o uso de programa eletrônico da entrada de dados para reduzir erros; a avaliação duplicada dos prontuários; e a reunião do consenso para aumentar a validade na identificação dos casos.

A avaliação independente por dois profissionais encontra sustentação em artigo recente.²⁴ Incluir mais

avaliadores não melhora a confiabilidade. Zegers et al²⁴ estudaram a confiabilidade na revisão retrospectiva de prontuários realizada por médicos para identificar eventos adversos em geral, incluindo os associados aos medicamentos. A confiabilidade entre dois revisores independentes foi substantiva (kappa de 0,64; IC95% 0,61;0,68) na primeira etapa; na segunda, com envolvimento de outros dois médicos na revisão de cada prontuário, seguido de reunião de consenso, a concordância foi baixa (kappa de 0,25; IC95% 0,05;0,45). Ainda assim, a segunda etapa foi capaz de identificar mais eventos.

Uma das limitações do estudo é a incapacidade de distinguir entre reações adversas e erros. A distinção seria benéfica, pois permitiria visualizar intervenções para redução dos erros de prescrição, dispensação e administração de medicamentos. Estimativas de revisão sistemática com metanálise¹³ são de que eventos adversos evitáveis, relativos a medicamentos, atinjam 1,6% (IC95% 0,1;51,0) dos pacientes hospitalizados, correspondendo a quase metade do total de eventos identificados (45%, IC95% 33,0;58,0). Parece haver tendência à elaboração de estudos com ênfase nas estimativas globais de frequência de eventos com dano ao paciente, independentemente da causalidade estar associada ao erro, deixando para abordagens específicas o estudo dos erros e da sua “preventabilidade”.

Por ser retrospectivo, o estudo contou com informações incompletas e registradas para outras finalidades que não a da avaliação dos resultados do cuidado. O hospital foi de nível terciário, com atividades de ensino, o que garantiu qualidade aos prontuários e aos registros e a identificação de rastreadores e EAM, o que não exclui a subestimação dos valores.

Não aplicamos instrumentos formais para distinguir as reações prováveis das possíveis ou para estabelecer a relação causal entre o fármaco e o EAM. Os elementos tradicionalmente empregados com esse fim foram considerados, como a relação temporal entre causa e efeito; o conhecimento prévio do efeito, por meio da literatura; as doenças de base como causas alternativas para explicação dos efeitos adversos. Ainda assim, o uso simultâneo de múltiplos fármacos durante a hospitalização, a ocorrência de interações medicamentosas e a prescrição verbal registrada de forma incompleta podem afetar a avaliação da causalidade. Entretanto, é provável que as estimativas globais não tenham sofrido vieses relevantes.

A extrapolação dos resultados para o hospital como um todo e a distribuição proporcional dos eventos devem ser examinadas com cautela, uma vez que a amostra foi calculada considerando a incidência global de EAM esperados. Apesar da ressalva, a extrapolação pode sugerir áreas de intervenção. A ocorrência global de eventos adversos seria de 565 eventos por ano. Entre eles, destacam-se alguns efeitos clinicamente relevantes com potencial para serem reduzidos: 33 hemorragias, 33 quedas e 131 eventos de sonolência ou lipotímia que podem levar a quedas.

A revisão crítica da terapia anticoagulante deve ser cogitada, já que complicações do sangramento, associadas à indicação inadequada de anticoagulantes, estão entre as principais causas de eventos adversos evitáveis.¹⁴ Da mesma forma, seria recomendável rever o uso de medicação psicotrópica ou da prescrição de fármacos que alteram as funções do sistema nervoso central que são fatores de risco para quedas.

A revisão não permite intervir na terapêutica dos pacientes enquanto internados por tratar-se de método retrospectivo, mas aponta para a necessidade de transformar hábitos de prescrição e criar estratégias para diminuir ou evitar novos eventos. Medidas como a criação de sistemas de monitoramento podem contribuir para melhoria do tratamento farmacológico. Os parâmetros laboratoriais ou a suspensão abrupta de medicamentos (rastreadores aqui utilizados), desde que automatizados eletronicamente, podem ser usados prospectivamente para permitir a intervenção em tempo real.

A valorização dos problemas relacionados aos efeitos indesejáveis dos medicamentos é incipiente no Brasil. A avaliação da qualidade da atenção à saúde e a segurança do paciente são dimensões pouco exploradas e os estudos com o auxílio de rastreadores, escassos.^{18,19} Para tornar o método mais custo-efetivo, pode-se: diminuir o número de rastreadores; empregar os de maior VPP; empregar os de maior relevância clínica e epidemiológica no hospital. É possível refinar a definição de alguns rastreadores de forma a diminuir os falsos positivos.¹¹

É urgente o registro informatizado sistemático de todas as prescrições de pacientes hospitalizados no País, como existe na maioria dos países europeus e nos Estados Unidos da América. A medida permitirá traçar o perfil das prescrições e avaliar com mais rapidez e menores custos o papel dos eventos adversos aos medicamentos quanto à atenção ao paciente e à gestão do sistema de saúde.

A aplicação dos rastreadores como forma de monitoramento dos resultados dos cuidados aos pacientes exige compromisso dos gestores e o engajamento dos profissionais das equipes ligadas diretamente à atenção ao paciente. O aprimoramento da qualidade ocorre num ambiente no qual o uso racional dos medicamentos e a prevenção dos erros de indicação, dispensação e administração dos produtos farmacêuticos sejam objeto da atenção permanente e parte integrante das medidas voltadas para o conjunto da melhoria global da qualidade dos serviços.

REFERÊNCIAS

1. Arimone Y, Miremont-Salamé G, Haramburu F, Molimard M, Moore N, Fourrier-Réglat A, et al. Inter-expert agreement of seven criteria in causality assessment of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(4):482-8. DOI:10.1111/j.1365-2125.2007.02937.x
2. Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Cad Saude Publica*. 2009;25(Suppl 3):S360-72. DOI:10.1590/S0102-311X2009001500003
3. Carrasco-Garrido P, Andrés López A, Hernández Barrera V, Ángel de Miguel G, Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res*. 2010;10:287. DOI:10.1186/1472-6963-10-287
4. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
5. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA*. 1991;266(20):2847-51. DOI:10.1001/jama.1991.03470200059035
6. Cohen MM, Kimmel NL, Benage MK, Cox MJ, Sanders N, Spence D, et al. Medication safety program reduces adverse drug events in a community hospital. *Qual Saf Health Care*. 2005;14(3):169-74. DOI:10.1136/qshc.2004.010942
7. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(4):335-41. DOI:10.1111/j.1365-2710.2006.00744.x
8. Dias MAE, Martins M, Navarro N. Rastreamento de resultados adversos nas internações do Sistema Único de Saúde. *Rev Saude Publica*. 2012;46(4):719-29. DOI:10.1590/S0034-89102012005000054
9. Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegeder I, Schneider HT, et al. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerized monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Saf*. 2000;22(2):161-8. DOI:10.2165/00002018-200022020-00007
10. Franklin BD, Birch S, Schachter M, Barber N. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: a pilot study. *Int J Pharm Pract*. 2010;18(5):305-11. DOI:10.1111/j.2042-7174.2010.00058.x
11. Giordani F, Rozenfeld S, Oliveira DFM, Versa GLGS, Terencio JS, Caldeira LF, et al. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(3):455-67. DOI:10.1590/S1415-790X2012000300002
12. Handler SM, Altman RL, Perera S, Hanlon JT, Studenski SA, Bost JE, et al. A systematic review of the performance characteristics of clinical event monitor signals used to detect adverse drug events in the hospital setting. *J Am Med Inform Assoc*. 2007;14(4):451-8. DOI 10.1197/jamia.M2369
13. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hägg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(3):e33236. DOI:10.1371/journal.pone.0033236
14. Hardmeier B, Braunschweig S, Cavallaro M, Roos M, Pauli- Magnus C, Giger M, et al. Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. *Swiss Med Wkly*. 2004;134(45-46):664-70. DOI:2004/45/smw-10801
15. Hougland P, Xu W, Pickard S, Masheter C, Williams SD. Performance of International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification codes as an adverse drug event surveillance system. *Med Care*. 2006;44(7):629-36. DOI:10.1097/01.mlr.0000215859.06051.77
16. Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart HB, Mojarrad MG. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc*. 2006;13(4):372-7. DOI:10.1197/jamia.M2069
17. Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ, Gandhi TK, Burns G, et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. *J Am Med Inform Assoc*. 2007;14(1):29-40. DOI:10.1197/jamia.M2170
18. Reis AMM, Cassiani SHB. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(6):625-32. DOI:10.1007/s00228-010-0987-y
19. Roque KE, Melo ECP. Adaptação dos critérios de avaliação de eventos adversos a medicamentos para uso em um hospital público no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(4):607-19. DOI:10.1590/S1415-790X2010000400006
20. Rozenfeld S, Chaves SMC, Reis LGC, Martins M, Travassos C, Mendes W, et al. Efeitos adversos a medicamentos em hospital público: estudo piloto. *Rev Saude Publica*. 2009;43(5):887-90. DOI:10.1590/S0034-89102009005000051
21. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(3):194-200. DOI:10.1136/qshc.12.3.194
22. Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(4):285-91. DOI:10.1007/s00228-002-0467-0
23. Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:134. DOI:10.1186/1472-6963-11-134
24. Zegers M, Bruijne MC, Wagner C, Groenewegen PP, Wal G, Vet HCW. The inter-rater agreement of retrospective assessments of adverse events does not improve with two reviewers per patient record. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(1):94-102. DOI:10.1016/j.jclinepi.2009.03.004