



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

LETICIA MARA PISETTA

Identificação de eventos adversos à medicamentos, através de ferramenta de busca por rastreadores, em um hospital filantrópico de Santa Catarina.

Florianópolis

2022

Leticia Mara Pisetta

Identificação de eventos adversos à medicamentos, através de ferramenta de busca por rastreadores, em um hospital filantrópico de Santa Catarina.

Dissertação submetida ao Curso de Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Daniel Fernandes, Dr.

Coorientador: Prof. Fábio André dos Santos, Dr.

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

PISETTA, LETICIA MARA

Identificação de eventos adversos à medicamentos,
através de ferramenta de busca por rastreadores, em um
hospital filantrópico de Santa Catarina. / LETICIA MARA
PISETTA ; orientador, DANIEL FERNANDES, coorientador,
FÁBIO ANDRÉ DOS SANTOS, 2022.

119 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade
Federal de Santa Catarina, , Programa de Pós-Graduação em
Farmacologia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. FARMACOLOGIA. 3. MEDICAMENTO. 4.
EVENTOS ADVERSOS. 5. SEGURANÇA DO PACIENTE. I. FERNANDES,
DANIEL. II. SANTOS, FÁBIO ANDRÉ DOS. III. Universidade
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em
Farmacologia. IV. Título.

Leticia Mara Pisetta

Identificação de eventos adversos à medicamentos, através de ferramenta de busca por rastreadores, em um hospital filantrópico de Santa Catarina.

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Leandro J. Bertoglio, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina

Daniela Contage Siccardi Menezes, Dra.

Diretoria de Qualidade e Segurança do Paciente – Rede Santa Catarina

Isabel Machado Canabarro, M.a

Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC)

Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em farmacologia.

Prof. Leandro J. Bertoglio, Dr.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Daniel Fernandes, Dr.

Orientador

Florianópolis, 2022.

Dedico este trabalho a todos os profissionais que se empenham em promover o uso seguro de medicamentos, e a prevenir a ocorrência de dano aos indivíduos.

AGRADECIMENTOS

A conclusão do mestrado é algo muito almejado por mim, e torna-se ainda maior por ser na universidade que, em 2010, me acolheu tão jovem, inexperiente, com tantas dúvidas, anseios, sonhos e sede por conhecimento. Sinto muito orgulho e gratidão por ter trilhado grande parte da minha construção profissional e pessoal em uma universidade pública, gratuita e de qualidade. Os ensinamentos vivenciados nesses anos, que vão além das paredes das salas de aula, e a oportunidade em aprender com profissionais exímios, moldaram meu caráter, revelaram meu papel na sociedade, e me apresentaram a um mundo de infinitas possibilidades.

A escolha do tema deste trabalho partiu da afinidade com a farmacovigilância, e por acreditar que o conhecimento científico aliado ao método, podem tornar a assistência à saúde mais segura.

Com isso, estendo meus agradecimentos ao Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia, pela oportunidade em realizar essa formação, e aos professores que através de seus conhecimentos e didática aplicada, contribuíram para o aprimoramento do meu pensamento crítico.

Ao Prof. Daniel Fernandes, pela confiança e por ter aceitado orientar o desenvolvimento desse projeto. Agradeço por todo o conhecimento compartilhado, pelas críticas construtivas, apoio, disponibilidade e por apontar e conduzir aos melhores caminhos, com tamanha empatia, humildade, tranquilidade e sabedoria.

Ao Prof. Fábio André, que com seu entusiasmo e perspicácia, contribuiu com um novo olhar sobre os dados e tratamento estatístico.

Aos meus colegas de turma, que por meio do apoio mútuo, conversas agradáveis, troca de experiências e conhecimentos, e muitas risadas compartilhadas, reduziram o cansaço das viagens e tornaram a rotina mais leve e aprazível.

À banca examinadora, que aceitou avaliar esse trabalho e que contribuiu, através da análise crítica e considerações, para melhorias neste estudo.

Ao Hospital Santa Isabel - Rede Santa Catarina que concedeu permissão para que eu pudesse participar do programa de mestrado, e a desenvolver esta pesquisa na instituição.

À coordenação do Serviço de Farmácia e coordenação do setor da Qualidade e Segurança do paciente, que concederam espaço e apoio à realização desta pesquisa.

À minha amiga Fernanda, apaixonada por farmacovigilância, que aceitou o desafio em participar e contribuir com esta pesquisa, ajustando seus horários e disponibilidade para que tudo isso fosse possível.

Aos meus pais, que nunca mediram esforços para que eu pudesse alcançar meus objetivos, e me incentivam diariamente a trilhar o caminho do conhecimento e do estudo através de seus exemplos de vida, valores e princípios. A lição de que somente a educação pode mudar a nós mesmos, e o mundo ao qual vivemos, é o maior patrimônio que vocês conceberam à nossa família. Agradeço o apoio incondicional, amorosidade, consolo, força, fé e compreensão.

À minha irmã, que com sua doçura, inteligência e caráter inabalável, me inspira e me ensina a ser melhor a cada dia.

Ao meu companheiro, pelo apoio, carinho, preocupação e parceria em todos os momentos, principalmente nos dias difíceis, em que o cansaço se fazia mais forte e os obstáculos tornavam-se maiores.

Ademais, agradeço a todos os atores que cruzaram com esse caminho durante esses anos e contribuíram, direta ou indiretamente, com o andamento e conclusão deste projeto.

A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou, sobre aquilo que todo mundo vê (SCHOPENHAUER, 1851).

RESUMO

Introdução: Os eventos adversos (EA) representam um problema global de saúde. Neste contexto, destacam-se os eventos adversos a medicamentos (EAM), que podem causar agravos à saúde, dano permanente ou óbito. Diante disso, torna-se necessária a consolidação de ferramentas que possibilitem determinar a frequência com que ocorrem, de forma confiável e reprodutível. Estudos demonstram que a ferramenta *Global Trigger Tool*, do *Institute for Healthcare Improvement (GTT/IHI)*, possui alta sensibilidade e especificidade para a detecção de EA. **Objetivo:** Estimar a frequência de EAM, através da aplicação de *triggers*, adaptados da ferramenta GTT/IHI, em pacientes adultos de um hospital filantrópico, terciário e de alta complexidade. **Método:** Foi realizado um estudo transversal, através de análise retrospectiva de 120 prontuários de pacientes com alta hospitalar, de outubro de 2020 a abril de 2021. Foram incluídos pacientes com idade superior a 18 anos, com tempo de permanência superior a 24 horas. A lista de *triggers*, do módulo de “medicamentos”, foi adaptada para uso na instituição. A aplicação da ferramenta contou com duas revisoras primárias e um revisor médico. As revisoras primárias analisaram, de forma independente, os prontuários randomizados. Quinzenalmente, foi realizada reunião, em que o com médico revisor, foi responsável por validar os EAM identificados. Foi aplicado o Algoritmo de Naranjo para determinação de causalidade, e realizada classificação conforme o dano. Foi determinado o valor de concordância entre as revisoras primárias, através do teste de Kappa, e para a avaliação das variáveis preditoras para a ocorrência de EAM, foi realizada regressão logística multivariada, utilizando-se o método *stepwise backward*. **Resultados:** Foram identificados 43 EAM, com frequência de 35,8% por 100 admissões (43/120). Destes, 5 EAM (11,6%) foram responsáveis pela admissão hospitalar de pacientes. Houve 42,2 EAM por 1.000 pacientes/dia, quando considerado os EAM intra-hospitalares. A manifestação clínica alteração da função renal (16,3%), e o grupo anatômico de fármacos do Sistema Nervoso (32,6%) foram os mais frequentes. O modelo de regressão logística multivariada foi significativo ($X^2=44,960$, $p<0,001$), indicando que alergia conhecida a medicamentos (Odds ratio 5,728; IC 95% 1,249 – 26,274, $p = 0,025$), estar em uma internação clínica (Odds ratio 7,504; IC 95% 1,654 – 34,037; $p = 0,009$), quantidade de medicamentos utilizados (Odds ratio 1,100; IC 95% 1,054 – 1,148; $p<0,001$), e estar assistido por especialidade de clínica médica (Odds ratio 3,633; IC 95% 1,257 - 10,511; $p = 0,017$), são variáveis preditoras associadas à ocorrência de EAM. **Conclusões:** Observou-se proporção maior de pacientes com ao menos um EAM durante a internação hospitalar, bem como para as taxas por 100 admissões e por 1000 pacientes-dia, comparado a alguns estudos que aplicaram a mesma metodologia. O GTT/IHI mostrou-se efetivo para conhecimento do dano causado por medicamentos. A adaptação dos *triggers* deve ser realizada conforme características clínico-epidemiológicas da população. A concordância entre as revisoras foi moderada, porém ambas eram inexperientes na aplicação desta ferramenta. As variáveis preditoras podem ser utilizadas para orientar estratégias para prevenção de danos relacionados a medicamentos. A aplicação da ferramenta contribuiu para um diagnóstico local dos riscos relacionados a utilização de medicamentos.

Palavras-chave: Evento Adverso - Segurança do Paciente - Dano ao Paciente

ABSTRACT

Introduction: Adverse events (AE) represent a global health issue. In this context, adverse drug events (ADE) stand out, which may cause harm to the health, cause permanent damage or death. Therefore, it is necessary to consolidate tools that make it possible to determine the frequency which they occur, in a reliable and reproducible way. Studies have shown the Global Trigger Tool, from the Institute for Healthcare Improvement (GTT/IHI), has high sensitivity and specificity for detecting AE. **Objective:** To estimate the ADE frequency, through the application of triggers, adapted from the GTT/IHI tool, in adult patients of a philanthropic, tertiary and high-complexity hospital. **Method:** A cross-sectional study was carried out, through retrospective analysis of 120 medical records of patients discharged from the hospital, from October 2020 to April 2021. Patients over 18 years of age, with a stay of more than 24 hours, were included. The list of triggers, from the “Drugs” module, was adapted for use in the institution. The application of the tool had two primary reviewers and a physician reviewer. The primary reviewers independently analyzed the randomized medical records. Fortnightly, a meeting was held, in which the physician reviewer was responsible for validating the identified ADEs. The Naranjo Algorithm was applied to determine causality, and classification according to damage. The value of agreement between the primary reviewers was determined using the Kappa test, and for the assessment of variables that were predictors of the occurrence of ADE, a multivariate logistic regression was performed, using the Stepwise Backward Method. **Results:** 43 ADE were identified, with a frequency of 35.8% per 100 admissions (43/120). Of these, 5 ADE (11.6%) were responsible for hospital admission of patients. There were 42.2 ADEs per 1,000 patients/day, when considering intra-hospital ADEs – where clinical manifestation of altered renal function (16.3%) and the anatomical group of Nervous System drugs (32.6%) were the most frequent. The multivariate logistic regression model was significant ($X^2=44.960$, $p<0.001$), indicating that having a known drug allergy (Odds ratio 5.728; 95% CI 1.249 – 26.274, $p = 0.025$), being in a clinical hospitalization (Odds ratio 7.504 ; 95% CI 1.654 – 34.037; $p = 0.009$), number of medications used (Odds ratio 1.100; 95% CI 1.054 – 1.148; $p<0.001$), and being assisted by a internal medicine specialty (Odds ratio 3.633; 95% CI 1.257 - 10.511; $p = 0.017$), are predictor variables associated with the occurrence of ADE. **Conclusions:** It was observed a higher proportion of patients with, at least, one ADE during hospitalization, as well as a higher proportion for rates per 100 admissions and per 1000 patient-days, compared to some studies that applied the same methodology. The GTT/IHI proved to be effective for understanding the damage caused by medications. The adaptation of triggers must be performed according to the clinical and epidemiological characteristics of the population. Agreement between reviewers was moderate, but both were inexperienced in the application of this tool. Predictive variables can be used to guide strategies for preventing drug-related harm. The application of the tool contributed to a local diagnosis of risks related to the use of medications.

Keywords: Adverse Event - Patient Safety - Patient Harm

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação de incidentes, conforme definição da Classificação Internacional de Segurança do Paciente, da Organização Mundial da Saúde (OMS).....	22
Figura 2 - Modelo do queijo suíço de James Reason (2000).	28
Figura 3 - Diagrama de Venn demonstrando a relação entre eventos adversos, reações adversas e erros de medicação.....	36
Figura 4 - Algoritmo proposto pelo NCC MERP, para categorização de gravidade de incidentes relacionados à medicamentos.	41
Figura 5 - População de estudo e seleção da amostra.	64
Figura 6 - Representação gráfica dos EAM identificados por 1.000 pacientes/dia, referente ao período de 16 de julho de 2020 a 15 de janeiro de 2021.	69
Figura 7 - Representação gráfica dos EAM identificados por 100 admissões, referente ao período de 16 de julho de 2020 a 15 de janeiro de 2021.	70

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Conceitos definidos pela Classificação Internacional de Segurança do Paciente, da Organização Mundial da Saúde.....	20
Quadro 2 - Características que podem predispor a ocorrência de falhas, no contexto da saúde.	25
Quadro 3 - Algoritmo de Naranjo e colaboradores (1981).	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Relação de <i>triggers</i> do Módulo de Medicamentos do GGT-IHI, tradução livre, realizado pela pesquisadora e adaptação final para o estudo.	56
Tabela 2 - Variáveis clínicas e demográficas associadas a presença de EAM.....	65
Tabela 3 - Lista de <i>triggers</i> , ou rastreadores, utilizados no estudo, quantidade de vezes em que foram identificados e o respectivo Valor Preditivo Positivo (VPP).	71
Tabela 4 - Lista de <i>triggers</i> , ou rastreadores, preenchidos em M14 – Outros, quantidade de vezes em que foram identificados e o respectivo Valor Preditivo Positivo (VPP).	72
Tabela 5 - Frequência dos medicamentos relacionados a um evento adverso, categorizados conforme primeiro e segundo nível da classificação <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> (ATC).	73
Tabela 6 - Frequência dos medicamentos relacionados a um evento adverso, de origem extra-hospitalar, e descrição da alteração clínica.	74
Tabela 7 - Frequência dos medicamentos relacionados a um evento adverso, de origem intra e extra-hospitalar, e descrição da alteração clínica.	75
Tabela 8 - Fatores associados à ocorrência da EAM em análise univariada.....	77
Tabela 9 - Fatores associados à ocorrência da EAM em análise de regressão logística múltipla.....	78
Tabela 10 - Resultados da análise de confiabilidade, considerando os 3 cenários propostos.....	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Anti-inflamatório não esteroideal
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
EA	Evento adverso
EM	Erro de medicação
EAM	Evento adverso à medicamento
GGT	<i>Global Trigger Tool</i>
HMPS	<i>Harvard Medical Practice Study</i>
IBEAS	<i>Iberoamerican study of adverse events</i>
ICPS	<i>International Classification for Patient Safety</i>
IHI	<i>Institute for Healthcare Improvement</i>
ISMP	<i>Institute for Safe Medication Practices</i>
JCAHO	<i>Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations</i>
MAV	Medicamento de alta vigilância
NCC MERP	<i>National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
QAHCS	<i>The Quality in Australian Health Care Study</i>
RAM	Reação adversa a medicamento

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	REFERENCIAIS HISTÓRICOS DA QUALIDADE E DA SEGURANÇA DO PACIENTE	15
1.1.1	O contexto da segurança do paciente no brasil.....	18
1.2	CONCEITOS E DEFINIÇÕES EM SEGURANÇA DO PACIENTE.....	19
1.3	FATORES QUE PREDISPÕEM A OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS	23
1.4	ESTUDOS SOBRE SEGURANÇA DO PACIENTE E EVENTOS ADVERSOS	28
1.5	EVENTOS ADVERSOS À MEDICAMENTOS	32
1.5.1	Definição e classificação dos eventos adversos à medicamentos.....	35
1.6	MÉTODOS E FERRAMENTAS PARA IDENTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS	42
1.6.1	Ferramenta <i>Triger Tool</i>, desenvolvida pelo <i>Institute For Healthcare Improvement</i>, para identificação de eventos adversos.....	45
2.	OBJETIVOS.....	50
2.1	OBJETIVO GERAL	50
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	50
3	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	51
3.1	TIPO DE ESTUDO	51
3.2	LOCAL DE ESTUDO	51
3.3	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO E AMOSTRA DE ESTUDO	53
3.3.1	Critérios de inclusão	54
3.3.2	Critérios de exclusão.....	54
3.4	ADAPTAÇÃO DA FERRAMENTA.....	55
3.5	TREINAMENTO DOS REVISORES.....	56
3.6	PROCESSO DE REVISÃO DOS REGISTROS E APLICAÇÃO DA FERRAMENTA ADAPTADA.....	57
3.7	AVALIAÇÃO DE CONCORDÂNCIA ENTRE REVISORES.....	61
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	61

3.9	ASPECTOS ÉTICOS	62
4	RESULTADOS	64
4.1	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	64
4.2	<i>TRIGGERS</i> E EVENTOS ADVERSOS À MEDICAMENTOS IDENTIFICADOS.....	68
4.3	AValiação DE CONCORDÂNCIA ENTRE REVISORES.....	78
5	DISCUSSÃO	80
6	CONCLUSÕES.....	98
	REFERÊNCIAS	100
	APÊNDICE A: Roteiro de estudo para identificação de <i>triggers</i> e EAM.	111
	APÊNDICE B: Formulário 01 - Dados gerais	112
	APÊNDICE C: Formulário 02 – Análise inicial.....	113
	APÊNDICE D: Formulário 03 – Resumo de eventos adversos à medicamentos.....	114
	APÊNDICE E: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	115
	ANEXO A – Categorização de dano pelo NCC MERP	118
	ANEXO B – Algoritmo para caracterização de gravidade de incidentes relacionados à medicação proposto pelo NCC MERP.	119

1 INTRODUÇÃO

1.1 REFERENCIAIS HISTÓRICOS DA QUALIDADE E DA SEGURANÇA DO PACIENTE

A preocupação com a assistência segura ao paciente já era sinalizada pelo pai da Medicina, Hipócrates (460 a 370 a.C.), que postulou a frase *Primum non nocere*, que significa “primeiro, não cause danos”, denotando que, desde aquela época, já havia a concepção de que o cuidado prestado poderia gerar algum tipo de dano ao indivíduo. Posteriormente, outros personagens marcaram a história da qualidade na assistência à saúde. A enfermeira inglesa Florence Nightingale, durante seu trabalho na Guerra da Criméia (1853 a 1856), conseguiu reduzir a taxa de mortalidade causada por infecção dos soldados atendidos, de 42% a 2,2%, apenas introduzindo na assistência alguns cuidados básicos de higiene. Através disso, Florence observou que o fator fundamental para garantir uma assistência de saúde com qualidade, se dava através da priorização da segurança dos pacientes. Em 1910, Ernest Codman publicou seus primeiros estudos que sinalizavam a importância da garantia da assistência de qualidade e seu impacto nos desfechos na saúde, além de propor um sistema de padronização hospitalar. Na década de 60, Avedis Donabedian torna-se referência em qualidade na saúde, após estabelecer os sete atributos dos cuidados de saúde: eficácia, efetividade, eficiência, otimização, aceitabilidade, legitimidade e equidade, que traduziram o conceito de qualidade em saúde (DONABEDIAN, 1990; NEUHAUSER, 2003; NASCIMENTO, DRAGANOV, 2015).

Entretanto, foi nos últimos anos que o tema ganhou maior destaque. Os eventos adversos (EA) simbolizam um problema global de saúde pública, que abrange todos os países do mundo, independentemente do nível de desenvolvimento socioeconômico. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que milhões de indivíduos sofram danos incapacitantes ou evoluam a óbito em decorrência de cuidados de saúde inseguros. Ainda, sugere que grande parte desses eventos são considerados “evitáveis”, o que os torna ainda mais preocupantes (ANDERMANN, WU, LASHOHER et al., 2013; WHO, 2008).

O estudo mais amplo sobre EA foi o *Harvard Medical Practice Study (HMPS)*, realizado a partir da revisão 30.000 prontuários de pacientes de 51 hospitais de Nova York. O estudo publicado em 1991, relatou prevalência de 3,7% de eventos adversos em pacientes hospitalizados, manifestados por hospitalização prolongada e/ou incapacidade no momento da alta hospitalar. Os pesquisadores demonstraram que cerca de 27% dos EA identificados foram

causados por negligência e 58% foram considerados evitáveis. Ainda, demonstraram que 70% dos eventos causaram lesões incapacitantes por curto período e 14% provocaram o óbito (LEAPE, 2008; BRENNAN, LEAPE, LAIRD et al., 1991).

No ano seguinte à publicação do HMPS, outros estudos avaliaram a ocorrência de eventos adversos em hospitais nos Estados Unidos, utilizando a mesma metodologia de revisão retrospectiva de prontuários. Essas pesquisas encontraram resultados semelhantes ao que já havia sido publicado, e revelaram a ocorrência de 2,9% de eventos adversos nos estados de Colorado e Utah (THOMAS, STUDDERTM, BURSTIN, et al., 2000).

Apesar disso, a temática da segurança do paciente ganhou maior notoriedade após a publicação do relatório *To err is human: building a safer health system* do *Institute of Medicine (IOM)*, dos Estados Unidos. Este documento, publicado em 1999, descreve o resultado de dois estudos retrospectivos que avaliaram a incidência de eventos adversos em hospitais de Nova Iorque, Utah e Colorado. Os pesquisadores estimaram a ocorrência de até 98.000 mortes, durante a internação hospitalar, decorrentes de um EA relacionado à assistência em saúde. O resultado encontrado superou as taxas de óbitos atribuíveis a acidentes automobilísticos, câncer de mama ou síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA) (KOHN, CORRIGAN, DONALDSON, 2000; LEAPE, 2008).

Posteriormente ao relatório do IOM, outros estudos também revelaram números expressivos e relataram a preocupação com a ocorrência de EA. No ano de 2000, o Departamento de Saúde do Reino Unido publicou uma estimativa de que os EA ocorrem em cerca de 10% das admissões hospitalares, constituindo uma taxa de 850.000 EA/ano. No mesmo ano, o *The quality of hospital care in the European Union*, uma associação não governamental de hospitais da União Europeia, estimou que, ao menos um décimo dos pacientes admitidos em hospitais pode sofrer EA evitáveis (DONALDSON, 2000; WHO, 2004).

As consequências da ocorrência de um EA vão além do risco de óbito prematuro. Os EA podem provocar danos temporários ou permanentes ao indivíduo, como possível adição de morbidades, traumas psicológicos e redução da qualidade de vida. Os impactos indiretos podem estar relacionados à redução da capacidade laboral e perda da produtividade, que podem sobrecarregar o sistema de saúde e econômico (KOHN, CORRIGAN, DONALDSON, 2000; BAKER, G. R., NORTON, P.G., FLINTOFT et al., 1997).

Além dos EA provocarem impacto econômico para o sistema de saúde, ao paciente e/ou à sociedade, também podem levar a uma depreciação da instituição de saúde. De acordo

com o relatório do IOM, os gastos decorrentes de eventos adversos evitáveis, nos Estados Unidos, podem chegar a 29 milhões de dólares anualmente. Um estudo realizado na Holanda, apontou que, num período de 5 meses houve 324 admissões hospitalares em decorrência de um EA, e que os custos sobre o tratamento de saúde somaram o valor de €1.404.070,00. Na América Latina, EA identificados a partir de uma amostra de 283 prontuários, representaram custos de mais de 18 mil dólares adicionais. (KOHN, CORRIGAN, DONALDSON, 2000; PINZÓN, MALDONADO, DÍAZ, et al., 2011; HOONHOUT, BRUIJNE, WAGNER, et al., 2009).

A repercussão econômica causada por EAs pode aumentar tanto o custo despendido por uma instituição de saúde para tratamento ou diagnóstico, bem como causar um impacto econômico ao paciente, a sociedade ou ao sistema de saúde, principalmente se considerado os eventos que causam prejuízos permanentes ou incapacitantes. Os custos associados podem ser diretos, *out of pocket*, indiretos, administrativos e/ou intangíveis, que representam os gastos diretamente relacionados ao tratamento da doença, gastos oriundos do paciente para tratamento do dano, impacto causado por perda de produtividade, gastos despendidos com recursos humanos ou serviços terceirizados, e impacto relacionado à perda da qualidade de vida do indivíduo, respectivamente (BRASIL, 2009; HOONHOUT, BRUIJNE, WAGNER, et al., 2009).

A publicação do relatório pelo IOM levou o assunto ao topo das agendas políticas, tornando a segurança do paciente uma prioridade global. Diante disso, em 2004 a OMS lançou a *World Alliance for Patient Safety*, ou Aliança Mundial para a Segurança do Paciente, que originou o *Patient Safety Program* (Programa de Segurança do Paciente). O objetivo do programa consiste em desenvolver ações coordenadas em seis áreas distintas, que vão desde a padronização de conceitos e definições, incentivo à pesquisa avançada em diversos países, disponibilização de ferramentas metodológicas para a mensuração de EA, até o estabelecimento de ações direcionadas à redução de riscos e mitigação de eventos adversos (WHO 2004).

Além disso, outras instituições lançaram iniciativas para desenvolvimento de práticas seguras e fortalecimento da segurança do paciente. Um exemplo é a *National Patient Safety Foundation*, fundada em 1997 nos Estados Unidos. Em 2015, a fundação emitiu um relatório contendo um diagnóstico atualizado das áreas que obtiveram progresso ao longo dos anos. Entretanto, o documento destacou as lacunas existentes que impedem a evolução da segurança do paciente, destacando a necessidade de uma abordagem sistêmica, não voltada somente a ações relacionadas aos riscos identificados, e destacou a importância do fortalecimento da

cultura de segurança e valorização dos profissionais de saúde (LEAPE, BERWICK, CLANCY, et al., 2009; NATIONAL PATIENT SAFETY FOUNDATION, 2015).

1.1.1 O contexto da segurança do paciente no Brasil

Junto a outros países, o Brasil compõe a Aliança Mundial para a Segurança do Paciente, que tem como principal proposta, através de comprometimento político, nortear os países membros em relação às ações que auxiliam na prevenção de riscos e melhoria da assistência à saúde. Os chamados “Desafios Globais” conduzem as ações de prevenção a serem adotadas pelos países membros. Teve como primeiro desafio, a campanha “Uma assistência limpa é uma assistência mais segura” (“*Clean Care is Safe Care*”), lançada em 2005, que tinha como objetivo o incentivo à higienização de mãos como método efetivo para a prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde. Com o objetivo em reduzir a morbimortalidade decorrente de procedimentos cirúrgicos, no ano de 2007, o tema selecionado para o desafio global foi “Cirurgias seguras salvam vidas” (“*Safe Surgery Saves Lives*”). A campanha desenvolveu normas para garantia de assistência cirúrgica segura, prevenção de infecções, segurança anestésica e a análise de processo através de indicadores. Esse desafio desenvolveu e disponibilizou a lista de verificação de procedimento (*Checklist* de Cirurgia Segura), que garante a avaliação integral do paciente antes, durante e após a realização da intervenção cirúrgica (OMS, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Apesar dos esforços mundiais, direcionados à melhoria da assistência à saúde, a segurança do paciente foi consolidada no Brasil apenas em 2013, com o estabelecimento do Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), como resposta aos objetivos estratégicos da Aliança Mundial para a Segurança do Paciente. O programa se desenvolve sobre a atuação em 4 eixos distintos: estímulo a uma prática assistencial segura, envolvimento do indivíduo na sua segurança, inclusão do tema segurança do paciente no ensino e o incremento de pesquisa em segurança do paciente. Esse programa surgiu em resposta à necessidade de desenvolvimento de estratégias organizadas e articuladas, para o gerenciamento dos riscos decorrentes de um sistema de saúde que, ao longo do tempo, evoluiu em sua complexidade. Para fundamentar e apoiar as ações em segurança do paciente, foi instituído a obrigatoriedade da implantação de Núcleos de Segurança do Paciente nos estabelecimentos de saúde, conforme previsto na

Resolução da Diretoria Colegiada nº 36/2013/Anvisa e Portaria MS/GM nº 529/2013 (ANVISA, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Um dos aspectos para o desenvolvimento das estratégias em segurança do paciente, que está intrinsicamente vinculada a todos os eixos do Programa Nacional, é o estabelecimento e sustentabilidade da Cultura de Segurança dos serviços de saúde. A RDC nº36/2013 define cultura de segurança como “*Conjunto de valores, atitudes, competências e comportamentos que determinam o comprometimento com a gestão da saúde e da segurança, substituindo a culpa e a punição pela oportunidade de aprender com as falhas e melhorar a atenção à saúde*” (ANVISA, 2013).

Sustentar a cultura de segurança em serviços de saúde é considerado um componente essencial para a execução das práticas assistenciais e redução de EA. Para isso, é necessário o desenvolvimento de sistemas de liderança que coloquem o paciente no centro de cuidado, avaliação periódica da cultura de segurança, através de questionários padronizados e validados, promoção do trabalho em equipe e de ambiente de trabalho justo, em que os profissionais possam falar sobre erros sem julgamento ou represálias, identificação e mitigação dos riscos, bem como análise dos incidentes, com foco no processo e aprendizado organizacional (ANVISA, 2016).

1.2 CONCEITOS E DEFINIÇÕES EM SEGURANÇA DO PACIENTE

As definições de termos e conceitos são importantes em qualquer área de pesquisa. Os grandes estudos que objetivaram identificar EA provocaram discrepâncias na definição e entendimento do conceito de evento adverso ao longo do tempo. A definição de EA pelo HMPS considerava apenas as lesões incapacitantes, que prolongavam o tempo de internação ou que resultavam em invalidez na alta hospitalar, decorrentes de um cuidado médico. Na época, esse estudo foi motivado pela identificação de EA evitáveis sob a perspectiva da negligência médica, desconsiderando os eventos não incapacitantes, e atribuindo a causa do erro ao profissional de saúde e não ao sistema que estava inserido (LEAPE, 2008).

A publicação do relatório pelo IOM trouxe uma expansão da definição de EA. Ao contrário do HMPS, o estudo estabeleceu que a causa para os EA não eram totalmente decorrentes de negligência médica ou da equipe de enfermagem, mas sim, de sistemas falhos que favoreciam a ocorrência de erros. Ainda, passou a considerar como EA qualquer lesão

causada pela assistência de saúde prestada, não limitando-se às lesões de caráter permanente ou incapacitante (KOHN, CORRIGAN, DONALDSON, 2000; LEAPE, 2008).

Diante disso, ficou evidente que as definições evoluíam com o tempo e com os novos estudos. Os novos trabalhos posteriormente publicados na área de segurança do paciente, provocaram dificuldades na compreensão dos resultados encontrados, em decorrência da linguagem adotada e da ampla diversidade de conceitos. Alguns estudos identificaram 14 diferentes definições publicadas de EA e mais de 20 conceitos sobre erros na área de saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; RUNCIMAN, HIBBERT, THOMSON, et al., 2009).

Diante disso, a OMS, através da Aliança Mundial para a Segurança do Paciente lançou o desafio de padronizar as terminologias utilizadas. Com isso, foi instituída a Classificação Internacional de Segurança do Paciente (*International Classification for Patient Safety – ICPS*), que padronizou a definição de 48 conceitos chaves em segurança do paciente. O objetivo da uniformização da taxonomia visa o monitoramento global de incidência, os tipos e causas mais prevalentes de EA, promovendo maior compreensão e possibilitando a comparação entre diferentes países e cenários (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; OMS, 2011).

Alguns conceitos estabelecidos pela ICPS estão descritos no Quadro 1. A tradução para a língua portuguesa foi viabilizada pelo Centro Colaborador para a Qualidade do Cuidado e a Segurança do Paciente.

Quadro 1 - Conceitos definidos pela Classificação Internacional de Segurança do Paciente, da Organização Mundial da Saúde.

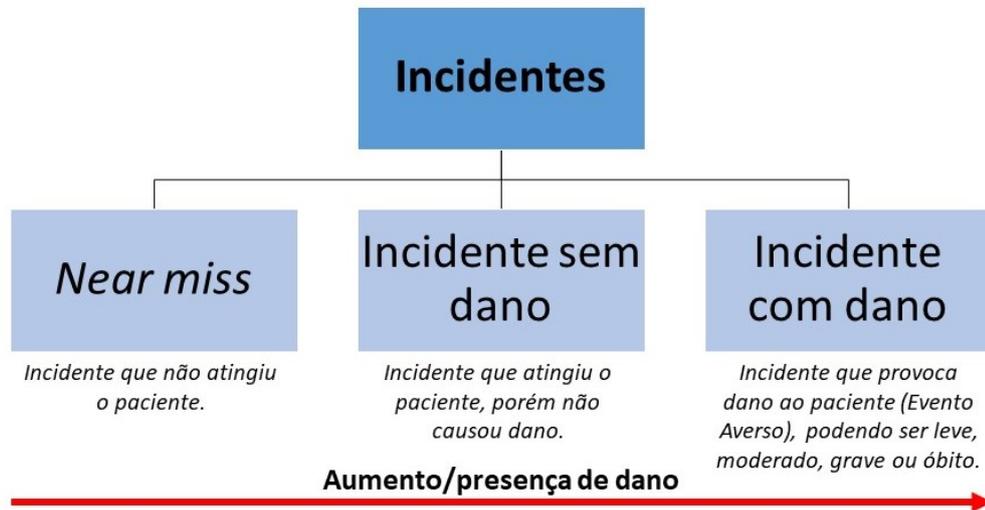
Termo	Definição
Evento adverso	Incidente que resulta em dano ao paciente.
Incidente	Evento ou circunstância que poderia ter resultado, ou resultou, em dano desnecessário ao paciente.
Risco	Probabilidade de um incidente ocorrer.
Erro	Falha em executar um plano de ação como pretendido ou como a aplicação de um plano incorreto.
Segurança do Paciente	Reduzir a um mínimo aceitável, o risco de dano desnecessário associado ao cuidado de saúde.

Dano	Comprometimento da estrutura ou função do corpo e/ou qualquer efeito dele oriundo, incluindo-se doenças, lesão, sofrimento, morte, incapacidade ou disfunção, podendo, assim, ser físico, social ou psicológico.
<i>Near miss</i> (Quase erro)	Incidente que não atingiu o paciente.
Circunstância notificável	Incidente com potencial dano ou lesão.
Incidente sem lesão	Incidente que atingiu o paciente, mas não causou dano.

Fonte: Adaptado de MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014.

Conforme descrito no Quadro 1, os incidentes são situações que causaram ou poderiam causar dano ao paciente. De acordo com o dano resultante, os incidentes podem ser classificados como: *near miss*, circunstância notificável, incidentes com dano e incidente sem dano. Quando o incidente, ou a falha que poderia provocar o incidente, são detectados antes de alcançar o paciente, este é classificado como *near miss*, onde a tradução para o português significa “quase erro”. As circunstâncias notificáveis são incidentes com potencial de causar dano. Nas situações em que o incidente atinge o paciente, entretanto não resulta em desfechos clínicos ou danos, é classificado como evento sem dano. Quando, após a ocorrência de um EA, há presença de dano ao paciente, este poderá ser classificado como leve, moderado, grave ou óbito, dependendo das disfunções clínicas que causar, ou do tipo e complexidade de intervenções para suporte de vida ou reversão do quadro clínico empregadas (Figura 1) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Figura 1 - Classificação de incidentes, conforme definição da Classificação Internacional de Segurança do Paciente, da Organização Mundial da Saúde (OMS).



Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de ANVISA, 2017.

A Classificação e definição de conceitos em segurança do paciente, viabilizada pela OMS, possibilitou a detecção, análise e mensuração de incidentes e riscos envolvidos no cuidado à saúde, permitindo o desenvolvimento de estratégias para prevenção de eventos adversos a nível global. A compreensão dos tipos de incidentes, e sua consequência organizacional, permite que as instituições de saúde possam elaborar ações que resulta em aprendizado organizacional e sustenta a qualidade em serviços de saúde (ANVISA, 2017; WHO, 2004).

Outros documentos de referência, publicados após a Classificação Internacional de Segurança do Paciente, incorporaram mais definições de terminologias referentes ao tema. A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) define EA como "*qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento*", contemplando em sua definição, as reações adversas à medicamentos (RAM) e erros de medicação (OMS, 2011).

Apesar dos esforços na universalização da taxonomia relacionadas a incidentes, ainda não há um consenso mundial que defina EA relacionados à medicamentos. A OMS define RAM como "*qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com*

medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas”.

A RAM por vezes é confundida com erros de medicação. Os erros de medicação (EM) são entendidos como eventos evitáveis. A diferença entre os dois termos, consiste na evitabilidade de ocorrência, ou seja, enquanto os EM são possíveis de serem evitados através da adoção de medidas preventivas, as RAM são consideradas inevitáveis, mesmo conhecendo a possibilidade de sua ocorrência. Nesse contexto, os Eventos Adversos Relacionados a Medicamentos (EAM) abrangem as RAM e os EM, sendo qualquer dano causado pelo uso de um ou mais fármacos com finalidade terapêutica (WHO, 2009a; ANACLETO, BORGES, MIRANDA, et al., 2009).

Ainda que não haja um consenso mundial sobre as definições utilizadas, atualmente, existe um considerável número de publicações referentes à incidência de EA, bem como o impacto que causam nos sistemas de saúde, denotando uma preocupação mundial em conhecer as causas que resultam em incidentes, e desenvolver ferramentas para identificação de riscos, a fim de definir estratégias para prevenção da ocorrência de EA e promover uma assistência à saúde de maior qualidade e segurança.

1.3 FATORES QUE PREDISPÕEM A OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS

Além das iniciativas relacionadas à definição de conceitos e terminologias, o estudo da ciência do erro, ou dos erros humanos, ganhou maior visibilidade ao longo do tempo e com o desenvolvimento de novas pesquisas, justamente por propiciar uma compreensão mais abrangente das causas da ocorrência de EA. O relatório do IOM destacou a importância da falibilidade humana, ao relatar o papel dos erros humanos na segurança do paciente. O conceito inadequado de que profissionais de saúde excelentes não cometem erros, está amplamente difundido na sociedade. Somado a isso, a assistência à saúde é cada vez mais complexa, fragmentada e em constante transformação e evolução tecnológica, características que, além de incrementar novos riscos relacionados à assistência à saúde, pode favorecer a ocorrência de EA. Outro ponto que merece destaque é referente à síndrome de esgotamento mental (*burn out*), principalmente em profissionais de saúde envolvidos na assistência a pacientes críticos. Estudos demonstram que a saúde mental de profissionais de saúde constitui um importante fator contribuinte para a ocorrência de EA (SHANAFELT, BALCH, BECHAMPS, et al., 2010).

Quando observado os países em desenvolvimento ou em transição econômica, a situação é ainda mais preocupante, pois são muitos fatores que favorecem a ocorrência de EAs. Dados da OMS demonstram que em torno de 77% da identificação de medicamentos falsificados, que levam à ineficiência terapêutica, ocorrem nesses países. Ainda, há relatos de que, ao menos metade dos equipamentos médicos disponíveis no sistema de saúde de países de baixa renda, ou não funcionam ou funcionam parcialmente, submetendo os pacientes a riscos, bem como favorecem a exposição ocupacional de profissionais de saúde. São observados diversos fatores que aumentam a probabilidade de EAs, como: infraestrutura inadequada, fornecimento de medicamentos com baixa qualidade, deficiência no controle de infecções relacionados à assistência à saúde, profissionais com habilidades técnicas insuficientes, por ausência de programas de educação contínua, ausência ou baixo investimento de recursos financeiros em atividades essenciais para o sistema de saúde (WHO, 2004).

É importante destacar sobre os ambientes e/ou contextos que podem favorecer o aparecimento de riscos e de EA. Um exemplo clássico, é o ambiente de terapia intensiva. Neste, os pacientes estão em condição vulnerável, recebendo um cuidado complexo, que inclui diversos tipos de medicamentos, procedimentos invasivos, e utilização de diferentes equipamentos de forma concomitante, além de que o cuidado é realizado por equipe multiprofissional, em que os profissionais possuem diferentes graus de formação técnica, que interagem entre si. Nesse cenário, a comunicação efetiva é fundamental na prevenção de EA. Um estudo observacional, realizado em unidade de terapia intensiva geral e coronariana, demonstrou que, aproximadamente 20% dos pacientes admitidos sofria um EA, sendo 45% deles considerados evitáveis. Os erros mais frequentes foram: erros de prevenção e diagnóstico, erros associados ao uso de medicação e infecções nosocomiais. Giraud et al. (1993) realizou um estudo que avaliou os fatores associados aos EA identificados. Foram 31% de complicações iatrogênicas, de pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva, onde os erros humanos estiveram envolvidos em 67% dessas complicações (ROTHSCHILD, LANDRIGAN, CRONIN, et al., 2005; CARAYON, WOOD, 2010; GIRAUD, DHAINAUT, VAXELAIRE, et al., 1993).

A partir da publicação do relatório do IOM, recomendou-se às instituições de saúde a adoção de técnicas e metodologias referentes à cultura de segurança utilizadas em Organizações de Alta Confiabilidade (OACs). Essas instituições, representadas pelas indústrias de aviação ou nucleares, por exemplo, são caracterizadas por executar ações e atividades que exigem precisão,

em ambientes sob alta pressão, e menor incidência de riscos. São reconhecidas por possuírem sistemas de gestão efetivos, voltados para a minimização dos riscos e mitigação de danos. Nesse contexto, no Quadro 2, estão descritas outras circunstâncias que podem predispor a ocorrência de falhas durante a assistência à saúde, principalmente em contextos de ambientes sob alta pressão, como centros cirúrgicos, serviços de emergência ou unidades de terapia intensiva (SOUSA, 2019).

Quadro 2 - Características que podem predispor a ocorrência de falhas, no contexto da saúde.

Variabilidade nas fontes de informações disponíveis
Objetivos inconstantes, mal definidos ou concorrentes
Ambientes incertos e dinâmicos
Necessidade de processar informações atualizadas em situações e circunstâncias que mudam rapidamente
Dependência de indicações indiretas ou inferidas
Problemas imprecisos
Ações com consequências imediatas e múltiplas
Momentos de intenso estresse mental, intercalado por longos momentos de atividade rotineira
Sofisticação tecnológica com muitas redundâncias
Interface entre operador e sistema complexa e, por vezes, confusa
Atividades de alto risco
Vários profissionais com diferentes prioridades
Ambiente de trabalho influenciado por normas de diferentes grupos e pela cultura organizacional.

Fonte: Elaborado pela autora. Adaptado de ANVISA, 2017 e REASON, 2005.

Independente do cenário, falhas na comunicação entre os profissionais de saúde pode representar um risco à continuidade do cuidado prestado ao paciente. O avanço da medicina moderna, bem como o acesso facilitado a condições que propiciam melhor qualidade de vida, favoreceram o aumento da expectativa de vida e, com isso, os indivíduos e a medicina passaram a lidar, cada vez mais, com a cronicidade de doenças consideradas complexas, como por exemplo: cânceres, doenças cardiovasculares e infecciosas. Esse contexto transformou a medicina generalista em uma assistência à saúde especializada. Desse modo, diferentes equipes podem se envolver nos cuidados prestados a um mesmo paciente, durante a internação hospitalar. Stavert e Lott (2013) relataram uma situação em que, um mesmo paciente recebeu

assistência de nove diferentes equipes, onde mais de 40 médicos participaram dos atendimentos. O resultado dessa assistência foi um cuidado descoordenado, destacando o desperdício de recursos de diagnóstico (duplicidade de realização de exames). Os autores também destacaram que a fragmentação do cuidado pode favorecer o fenômeno “espectador da saúde”, que ocorre quando há grande número de indivíduos num processo de tomada de decisão, sem que as responsabilidades de cada um estejam claramente definidas, levando a uma “difusão de responsabilidades”. Esta difusão de responsabilidades, pode provocar omissão de cuidados e colocar em risco à segurança do paciente (VICENT, AMALBERTI, 2016; SOUSA, 2019; STAVERT, LOTT, 2013).

No contexto da saúde, uma assistência fragmentada pode colocar o paciente em uma condição vulnerável no que se refere aos riscos decorrentes de falhas na comunicação. A comunicação ineficaz já foi identificada como causa-raiz de EA em diferentes estudos. Segundo a *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO)*, organização sem fins lucrativos, que credencia instituições de saúde com intuito de aprimorar a qualidade e a segurança da prestação de serviços de saúde, as falhas na comunicação foram a causa de mais de 60% dos eventos sentinelas notificados entre os anos de 1995 a 2004, sendo que 10% desses eventos foram relacionados ao uso de medicamentos. Estudos apontam que o processo de transição do cuidado (transferência de responsabilidade profissional e de informações referentes ao aspecto clínico de um paciente, para um outro profissional ou equipe), é considerado o mais crítico, no que se refere à problemas relacionados à comunicação. Com isso, toda transição de cuidado pode representar riscos, que precisam ser analisados com objetivo de promover estratégias de prevenção à EA (SILVA, CASSIANI, MIASSO, et al., 2007; EGGINS, SLADE, 2015; PETERSEN, BRENNAN, O’NEIL, et al., 1994).

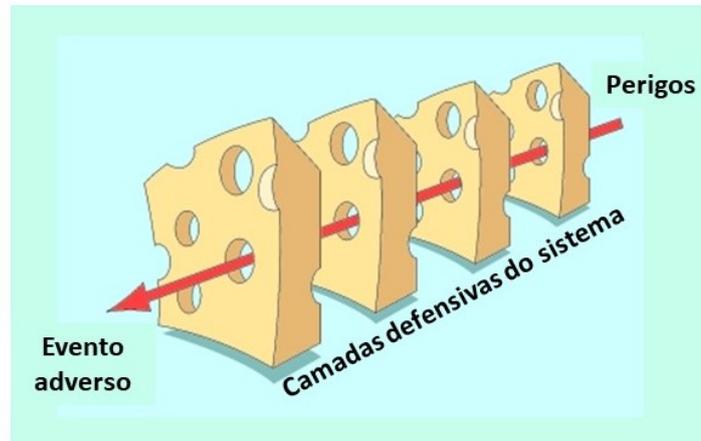
Diante do exposto, a análise de incidentes constitui-se como uma ferramenta fundamental para o entendimento das causas, pois propicia o aprendizado organizacional e a implementação de melhorias no processo. O psicólogo James Reason (2000) determina que o erro humano pode ser interpretado através de uma abordagem pessoal ou sistêmica. A abordagem pessoal refere-se aos atos inseguros que podem ser tomados por profissionais da assistência à saúde, como: esquecimento, negligência, desatenção, entre outros. As medidas para controlar esses riscos, normalmente estão relacionadas a campanhas de conscientização, judicialização e medidas administrativas ou disciplinares. A abordagem sistêmica é mais ampla, e compreende os erros humanos como consequência de falhas sistêmicas, e sugere que, ao

analisar a ocorrência de um EA, é necessário identificar como, quais e motivos que as defesas existentes no processo falharam, ao invés de atribuir a ocorrência do erro exclusivamente ao fator humano (REASON, 2000; CARAYON, WOOD, 2010).

A definição do conceito “erro”, postulado pela OMS, baseou-se nos trabalhos publicados por James Reason. Dessa forma, define-se erro como: “*falha na execução de uma ação planejada de acordo com o desejado ou o desenvolvimento incorreto de um plano*”. Reason (2000) estabelece que é muito arriscado avaliar um incidente apenas pelo viés da abordagem humana, pois quando se direciona o olhar apenas aos atos humanos, desconsidera-se as falhas do contexto sistêmico, que podem levar diferentes indivíduos a cometerem os mesmos atos inseguros em momentos diferentes, dificultando a evolução de sistemas de saúde para conformações mais seguras (REASON, 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O entendimento de que os erros são sistêmicos e dinâmicos, levou James Reason (2000) a postular o modelo do queijo suíço (Figura 2). O autor parte do pressuposto de que é impossível eliminar totalmente a falibilidade humana, dentro de um processo organizacional. Entretanto, é possível modificar o ambiente sob o qual os humanos trabalham, através da instituição de barreiras e salvaguardas, que atuam como camadas defensivas do sistema (exemplo: travas no sistema, utilização de protocolos clínicos, descrição de procedimentos operacionais padrão, treinamentos, listas de verificação em etapas críticas, entre outros). Diante disso, o modelo determina que essas barreiras se assemelham a fatias de queijo suíço, onde os orifícios são decorrentes de falhas ativas (caracterizadas por ações e comportamentos que estão diretamente envolvidos em um acidente, como: deslizes, lapsos, esquecimento, violações ou soluções alternativas) e condições latentes (caracterizadas por decisões estratégicas erradas, como: construção inadequada de um edifício, equipamento para uso estragado). Quando há um alinhamento entre os “orifícios”, propicia-se a trajetória para um acidente organizacional, que poderá ser um EA, por exemplo (REASON, 2000; CARAYON, WOOD, 2010).

Figura 2 - Modelo do queijo suíço de James Reason (2000).



Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de REASON, 2000.

1.4 ESTUDOS SOBRE SEGURANÇA DO PACIENTE E EVENTOS ADVERSOS

Problemas relacionados à segurança do paciente, ocorrem em diversas instituições de saúde, independente da complexidade de atendimento, bem como em todos os países, em todos os níveis de desenvolvimento socioeconômico. O relatório publicado pelo IOM demonstrou a necessidade e incentivou o aumento no número de pesquisas na área de segurança do paciente. Apesar dos esforços, atualmente pouco se conhece sobre a incidência de eventos adversos em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos, o que impacta na dificuldade em estabelecer estratégias para garantia de cuidado seguro. São poucas evidências que refletem quais são os riscos que os pacientes podem estar sujeitos em países em desenvolvimento, mas acredita-se que devido às limitações de recursos humanos e infraestrutura, os riscos e danos sejam ainda mais prevalentes quando comparados a países desenvolvidos. A maioria dos estudos realizados em ambientes hospitalares, de países desenvolvidos, aponta uma taxa de 10% de eventos adversos que ocorrem a pacientes internados e, sugere-se que, em países com economia em transição, as taxas de incidentes com dano sejam ainda alarmantes, podendo chegar a 20 vezes maior do que a taxa conhecida. Ainda, outro agravante é que poucos estudos sobre o tema foram desenvolvidos na atenção primária à saúde ou em unidade de atendimento à pacientes com doença mental (ANDERMANN, GINSBURG, NORTON, et al., 2011; KOHN, CORRIGAN, DONALDSON, 2000).

O HMPS foi o primeiro grande estudo publicado, referente à incidência de EA. Analisou de forma retrospectiva mais de 30.000 prontuários, através da revisão em duas etapas, realizadas por enfermeiros e médicos experientes, em mais de 50 hospitais de Nova York (EUA). A incidência encontrada foi de 3,7% de EA. Ainda, o estudo avaliou os EA sob a perspectiva da negligência médica, encontrando taxa de 26% de EA resultantes a um cuidado inadequado. Os eventos adversos relacionados à medicamentos foram o segundo tipo de eventos mais prevalentes, equivalendo a taxa de 19,5% do total de EA. A mesma metodologia utilizada pelo HMPS, foi replicada no estudo *Utah and Colorado Medical Practice Study*, que publicou a prevalência de 2,9% de EAs, a partir da revisão retrospectiva de 14.700 prontuários. Os autores também encontraram como segundo tipo mais prevalente de EA, as falhas relacionadas à medicação, com taxa de 19,3% do total de EA. Assim como HMPS, também foi avaliada a relação da presença de EA por negligência médica, sob a perspectiva de processos legais, encontrando pouca relação entre ambos (BRENNAN, LEAPE, LAIRD, et al., 1991; THOMAS, STUDDERTM, BURSTIN, et al., 2000).

Outro grande estudo publicado em 1995, utilizando a mesma metodologia do HMPS, foi o *The Quality in Australian Health Care Study (QAHCS)*. Neste, os autores descartaram a análise sob viés legalista, e concentram-se na discussão dos EA sob a perspectiva da evitabilidade de ocorrência. Essa abordagem foi incorporada por diversos estudos subsequentes. O QAHCS encontrou incidência de 16,6% de EA, ao revisar mais de 14.000 prontuários de 28 hospitais australianos, sendo que em 51,1% desses eventos foram considerados como evitáveis (WILSON, RUNCIMAN, GIBBERD, et al., 1995).

A relevância da pesquisa em segurança do paciente fez com que a OMS lançasse o “*Research for Patient Safety*” em 2005, compondo a quarta área de ação estabelecida pela Aliança Mundial para a Segurança do Paciente. O programa reuniu um grupo de pesquisadores e especialistas internacionais, para que fossem identificadas as prioridades de pesquisa em segurança do paciente, principalmente em países subdesenvolvidos. Ainda, desenvolveu e disponibilizou ferramentas metodológicas para o estudo da epidemiologia dos eventos adversos, bem como desenvolveu e subsidiou programas de formação e treinamento sobre o tema. Em 2008, a OMS publicou um guia contendo um conjunto de competência necessárias para o desenvolvimento de pesquisas em segurança do paciente. O desenvolvimento de programas de treinamento em segurança do paciente, tem como objetivo facilitar e fornecer melhorias sólidas e sistemáticas na assistência à saúde (WHO, 2008; WHO, 2009b; WHO, 2012).

Desde a publicação do relatório pelo IOM e do lançamento do “*Research for Patient Safety*”, diversos estudos foram publicados sobre a incidência de EA. O *Canadian Adverse Events Study*, utilizando a metodologia do HMPS, realizou uma revisão retrospectiva de uma amostra de prontuários de instituições de saúde de 5 províncias do país, do ano de 2000. O estudo encontrou 7,5 EA por 100 internações hospitalares (intervalo de confiança de 95%, 5,7 a 9,3), onde aproximadamente 37% foram considerados evitáveis. Um ano após a publicação do estudo canadense, foi realizado o primeiro grande estudo sobre EA na Dinamarca, que encontrou prevalência de 9% de EA, sendo 40% evitáveis. Os EAs no estudo dinamarquês provocaram aumento de sete dias na permanência hospitalar (SCHIOLER, LIPCZAK, PEDERSEN, et.al., 2001; BAKER, NORTON, FLINTOFT, et.al., 1997; DERFLINGHER, REID, SHEPS, et al., 2004).

Através da Aliança Mundial da OMS para a Segurança do Paciente, os Ministérios da Saúde de países do Mediterrâneo de baixa renda ou em transição econômica, realizaram um estudo retrospectivo para avaliar a incidência e os danos causados por EA em instituições de saúde no Egito, Jordânia, Quênia, Marrocos, Tunísia, África do Sul, Sudão e Iêmen. O estudo tinha como objetivo mensurar a frequência com que os EA ocorrem, as causas associadas e avaliar quais medidas de prevenção seriam efetivas. Ainda o estudo buscou avaliar a viabilidade em realizar metodologias de busca de EA através de estudo revisão de prontuários, em instituições de saúde de países com poucos recursos humanos. Em 2012 publicaram os resultados. Em 3% dos prontuários, a omissão de registro impossibilitou a revisão. Houve aumento da taxa de EA de acordo com o aumento do tempo de internação, em até 25% para internações de 30 dias. A taxa de eventos adversos por país variou de 2,5% a 18,4%, sendo que 83% dos EA foram considerados evitáveis (WILSON, MICHEL, OLSEN, et al., 2012).

Na América Latina, o maior estudo realizado, analisou prontuários de 58 hospitais secundários, dos países Argentina, Colômbia, Costa Rica, México e Peru, nomeado de *Iberoamerican study of adverse events* (IBEAS). Esse estudo transversal, encontrou prevalência de 10,5% de ao menos um EA por paciente, variando de 7,7% a 13,1% entre os países, sendo que 8% destes estiveram relacionados ao uso de medicamentos. Em torno de 59% foi considerado evitável. Em média, 65% dos EA identificados aumentaram o tempo de internação hospitalar em 16 dias, e aproximadamente 5% estiveram relacionados ao óbito do paciente (ARANAZ-ANDRÉS, AIBAR-REMÓN, LIMÓN-RAMÍREZ, et al., 2011).

No Brasil, ainda são poucos estudos publicados que avaliam a prevalência de EA em instituições de saúde. As pesquisas existentes, na grande maioria, são de pacientes adultos, isoladas a apenas um local de estudo ou a um setor específico, onde muitas vezes, analisa-se apenas um tipo de EA, como por exemplo, eventos relacionados à assistência cirúrgica ou eventos adversos à medicamentos (EAM). Ainda, são utilizadas diferentes metodologias na identificação de EA, o que dificulta a comparação entre instituições de saúde. Em 2009, Mendes e colaboradores (2009) publicaram um estudo de coorte retrospectivo, utilizando a metodologia do *Canadian Adverse Event Study* adaptada, para triagem e avaliação dos EA, em que avaliaram 1103 prontuários de 3 hospitais universitários do Rio de Janeiro. A incidência de EA encontrada nesse estudo foi de 7,6%, sendo 66,7% considerados EA evitáveis. O tipo mais frequente de EA foram os relacionados à procedimento cirúrgico, em torno de 35% do total de eventos. Em 2011, Martins e colaboradores utilizaram o mesmo banco de dados do estudo de Mendes e colaboradores, e avaliaram a associação entre EA e óbitos, levando em consideração os fatores de risco dos pacientes. Através de regressão logística, encontraram taxa de 2,9% de mortalidade associada a EA, sendo que em 26,6% dos óbitos foram decorrentes de EAs evitáveis (MENDES, MARTINS, ROZENFELD, et al., 2009; MARTINS, TRAVASSOS, MENDES, et al., 2011).

Um estudo de caso-controle, realizado em hospitais privados e acreditados, de 2012 a 2014, através da metodologia de *Diagnosis Related Groups* (DRG), demonstrou incidência de 4% de EA, em 57.215 pacientes avaliados. A diferença na incidência de EA entre o estudo de Mendes et al. (2009) e Daibert (2015) pode ser decorrente da diferença na metodologia utilizada, bem como a representatividade da amostra. No estudo de Daibert (2015), não foram avaliados prontuários de hospitais públicos, que possuem diferenças estruturais e processuais quando comparados às instituições da rede privada, podendo ser fator contribuinte para diferença dos resultados. Ainda, cabe destacar que os hospitais privados avaliados no estudo de Daibert (2015), possuíam processos de gestão de gestão de riscos instituídos, que podem refletir na melhoria da qualidade e segurança da assistência prestada (SILVA, MODESTO, MARTINS et al., 2020; BATISTA, DREHMER, TAPOROSKY et al., 2019; MENDES, MARTINS, ROZENFELD et al., 2009; DAIBERT, 2015).

1.5 EVENTOS ADVERSOS À MEDICAMENTOS

Os eventos adversos relacionados à medicamentos (EAM) podem provocar agravos à saúde dos indivíduos, assim como causar grande impacto econômico e social. Nos últimos anos, diversos estudos têm destacado a relevância do tema, bem como promoveram maior conhecimento sobre a prevalência desses incidentes. O HMPS, primeiro grande estudo da segurança do paciente, relatou que os eventos relacionados à medicamentos foram o tipo de complicação mais frequente encontrada, correspondendo a 19% dos eventos identificados (LEAPE, BRENNAN, LAIRD, et al., 1991).

O relatório do IOM, destacou que os eventos relacionados à medicamentos ocorrem em diversos hospitais e que, aqueles que provocam danos podem representar um impacto financeiro importante para a instituição. Ainda, descreveram que cerca de 2% das admissões hospitalares, de dois grandes hospitais universitários, sofreram evento adverso à medicamento (EAM) considerado “evitável”. Esse percentual correspondeu a um aumento de 4.700 dólares por admissão, resultando em mais de 2 milhões de dólares/ano utilizados na mitigação dos danos. Destacam que, nem todo EAM é atribuído a um erro. Em muitas situações, o EAM ocorre de forma inesperada e, por isso, é denominado “inevitável”. O relatório do IOM descreve sobre os EAM atribuíveis a erros, ou seja, os considerados “evitáveis”. O número de medicamentos utilizados durante o tratamento hospitalar, podem aumentar o risco e o potencial de dano de EAM. Um estudo de coorte prospectivo, realizado em unidades de terapia intensiva clínica e cirúrgica, demonstrou taxa de 19 EAM por 1000 pacientes/dia, valor duas vezes maior que quando comparado a unidades de enfermaria (KOHN, CORRIGAN, DONALDSON, 2000; CULLEN, SWEITZER, BATES, et al., 1997).

Considerando a relevância que os EAM possuem, no que se refere aos cuidados à saúde e o alto risco de dano relacionado ao uso de medicamentos, em 2007, a OMS lançou o terceiro desafio global, denominado “Medicação sem danos” (*“Medication Without Harm”*). A meta é reduzir em 50% os danos graves e evitáveis, relacionados ao uso de medicamentos até 2022. Para o atingimento da meta, deverão ser desenvolvidos processos mais seguros nas 5 etapas do uso de medicação: prescrição, distribuição, administração, monitoramento e utilização. Para isso, foram instituídos 5 objetivos principais. São eles: Avaliar a natureza e o escopo dos danos evitáveis e fortalecer os sistemas de monitoramento, criar um plano de ação com foco nos pacientes, profissionais de saúde para facilitar a implantação de melhorias nas etapas de uso de

medicamentos, desenvolvimento de documentos de referência, tecnologias e ferramentas, para servir de suporte à instituição de sistemas de utilização de medicamentos mais seguros, que impactem na redução da ocorrência de erros de medicação, engajar os principais envolvidos no processo (profissionais de saúde, pacientes e familiares), quanto aos problemas de segurança no uso de medicamentos, empoderar pacientes e familiares para participação ativa nas decisões relacionadas aos seus cuidados em saúde, principalmente no que concerne o uso de medicamentos (WHO, 2017; DONALDSON, KELLEY, KUMAR, et.al., 2017).

Existem evidências que apontam que os EAM são as causas de admissões hospitalares ou de atendimentos em unidades de urgência e emergência. O relatório IOM descreveu que entre 3 a 11% das admissões hospitalares foram atribuídos a EAM. Um estudo australiano, que realizou uma revisão retrospectiva de publicações entre os anos 1988 e 1996, relatou que cerca de 3% das internações hospitalares foram decorrentes de EAM, onde 32% a 69% foram considerados evitáveis. Os autores descrevem que as classes medicamentosas mais prevalentes em EAM comunitários foram: anti-hipertensivos, medicamentos citotóxicos, anticoagulantes e anti-inflamatórios. Um estudo inglês encontrou prevalência de 6,5% de internações motivadas por EAM, sendo 72% classificadas como evitáveis. A hemorragia digestiva foi o EA mais prevalente nessas admissões. No Brasil, um estudo observou que cerca de 15% das internações em unidade de clínica médica, possivelmente foram causadas por EAM, sendo as complicações mais frequentes as de trato-gastrointestinal, broncoespasmos, alteração da pressão arterial, diabetes medicamentosa e tontura. Estima-se que, para cada dólar empregado no tratamento ambulatorial com medicamentos, outro dólar é gasto com tratamento para reversão de danos causados por EAM (KOHN, CORRIGAN, DONALDSON, 2000; ROUGHHEAD, GILBERT, PRIMROSE, et al., 1998; PIRMOHAMED, JAMES, MEAKIN, et al., 2004; MASTROIANNI, VARALLO, BARG, et al., 2009).

No Brasil, a prevalência de EAM ocorridos na comunidade, foi estimada por um estudo brasileiro, através da realização do inquérito domiciliar da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM), desenvolvida pelo Ministério da Saúde. Neste, 6,6% da população relatou ter sofrido algum sintoma referente à medicação utilizada. Os EAM identificados ocorreram com maior frequência entre os fármacos menos consumidos, mas com maior potencial de dano. O uso domiciliar de medicamentos reflete a ampla disponibilidade de produtos que, associado ao forte marketing da indústria farmacêutica, pode estimular o uso irracional destes. Ainda, os autores relatam que a probabilidade da ocorrência de EAM aumenta de acordo com o maior número de

medicamentos utilizados pelo indivíduo, bem como a complexidade do tratamento medicamentoso. Esses achados podem favorecer as admissões hospitalares decorrentes de EAM (SOUSA, FONTENELES, MONTEIRO, et al., 2018).

Estudos relacionados à identificação de EAM ocorrido em instituições hospitalares, apresentam prevalências diferentes entre si. Uma das causas para essa heterogeneidade pode ser atribuída à diferença na metodologia utilizada para identificação de EA, na população de estudo e/ou nos processos instituídos, relacionados à cadeia medicamentosa. Uma meta-análise realizada a partir de estudos observacionais, publicados no período de 2000 a 2013, demonstraram incidência para EAM ocorridos durante a internação hospitalar de 2,3% para relato estimulado, 8,7% para revisão retrospectiva e 21,3% para acompanhamento prospectivo. Uma análise longitudinal realizada na Alemanha, entre 2003 a 2007, relatou incidência de 4,5% de EAM intra-hospitalar. Revisão sistemática que avaliou EAM evitáveis, encontraram incidência variável, de 0,006 a 13,3 EAM por 100 pacientes internados (MARTINS, GIORDANI, ROZENFELD, 2014; STAUSBERG, HASFORD, 2011; WOLFE, YAZDI, KANJI, 2018).

Quando observado as instituições hospitalares brasileiras, nota-se comportamento similar em relação à prevalência. O método retrospectivo, baseado na revisão de prontuários, é considerado por alguns pesquisadores como o “padrão-ouro” para a identificação de EAM. Este, foi utilizado em um estudo retrospectivo, realizado em hospital de atenção terciária, que publicou taxa de 2,3% de reações adversas à medicamentos identificados em um serviço de emergência. Outro estudo retrospectivo, também através da revisão de registros em prontuários, publicou que 14% dos pacientes apresentaram EAM, sendo a classe mais prevalente a de medicamentos anti-infecciosos. Já uma análise prospectiva, ocorrida em um hospital universitário, identificou 24,7% de EAM (ALMEIDA, ROMUALDO, FERRARESI, et al., 2017; GIORDANI, ROZENFELD, MARTINS, 2014; SILVA, MARTINS, VIANA, et al., 2018).

Em geral, nos países emergentes, as pesquisas referentes à identificação de eventos adversos são voltadas a causas e/ou diagnósticos específicos, como por exemplo: identificação de EA em recém-nascidos, ou de pacientes em terapia intensiva. Entretanto, independentemente da situação analisada, conhecer a frequência dos EA propicia o conhecimento da extensão do problema no país, promovendo maior atenção ao tema, além de nortear as políticas públicas na promoção de melhorias na assistência à saúde (MENDES, MARTINS, ROZENFELD, 2009).

1.5.1 Definição e classificação dos eventos adversos à medicamentos

A nomenclatura referente ao universo dos medicamentos precisa ser clara, objetiva e inequívoca, para que seja reduzido o risco de erros e, conseqüentemente, danos aos pacientes. Ainda, a uniformização de conceitos, permite a comunicação efetiva entre diversos países e culturas, centros de estudo, órgãos de fiscalização e vigilância e pesquisa clínica, favorecendo a disseminação do conhecimento científico sobre o tema. Ao longo do tempo, conforme a publicação de novos estudos, os conceitos e nomenclaturas modernizaram-se, o que levou a OMS a concentrar os esforços na harmonização das definições utilizadas (OMS, 2011).

Desse modo, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) define um EAM como: *“qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento”*. O termo engloba tanto os erros relacionados ao processo de medicação, bem como reações adversas relacionadas ao uso de medicamentos, ou seja, o conceito de EAM incorpora o de Reação Adversa à Medicamento (RAM), cuja definição pela OMS é: *“Resposta a um produto medicinal que é nocivo e não intencional, e que ocorre em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou terapia da doença ou para restabelecimento, correção ou modificação da função fisiológica”* (OPAS, 2005; OMS, 2011).

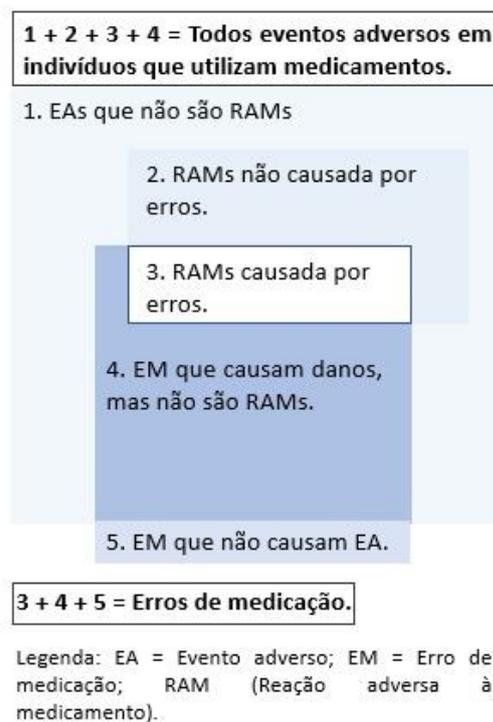
De acordo com Bates et al. (1997), o gerenciamento de risco em saúde é composto por 3 metas: aumentar a segurança dos pacientes e dos profissionais de saúde, melhorar a qualidade da assistência prestada, e reduzir os custos destinados ao tratamento de eventos adversos preveníveis. A farmacovigilância é a área responsável pela detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos de produtos farmacêuticos, e pelo gerenciamento de riscos relacionados ao uso de medicamentos. Nesta área, conforme descrito na RDC nº 4/2009, os principais EAM gerenciados são: desvios de qualidade, problemas decorrentes do uso *off-label*, as interações medicamentosas, a inefetividade terapêutica, intoxicações relacionadas à medicamentos, uso abusivo e erros de medicação (BATES, SPELL, CULLEN, 1997; ANVISA, 2009).

Garantir o uso adequado de medicamentos envolve um sistema complexo, formado por diversas organizações e profissionais, que compartilham entre si decisões inter-relacionadas e conhecimento técnico-científico. Diante disso, é intrínseco a esse processo, o risco da ocorrência de Erros de Medicação (EM). Não existe um consenso único a respeito da sua terminologia. Essa problemática foi explorada em uma revisão sistemática, que encontrou 26

diferentes definições para EM. Uma das definições mais amplamente difundidas é a da *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP). Nesta, EM é definido como “qualquer evento evitável que pode causar ou levar ao uso inadequado de medicamento ou dano ao paciente enquanto o medicamento está sob o controle do profissional de saúde, paciente ou consumidor”. Ainda, o NCC MERP atribui aos EM relação com os atos profissionais, procedimentos e sistemas utilizados, bem como aspectos físicos da embalagem, educação, monitoramento e utilização de medicamentos (LISBY, NIELSEN, BROCK, et al., 2010; NCC MERP, 2021).

Os autores Aronson e Ferner (2005) desenvolveram um Diagrama de Venn para demonstrar a relação entre EAM, RAM e EM. Neste, atribuem que os EAM abrangem tanto as RAM, causadas ou não por erros de medicação, e que são considerados eventos adversos apenas as situações quando há ocorrência de algum tipo de dano ou prejuízo ao paciente (Figura 3).

Figura 3 - Diagrama de Venn demonstrando a relação entre eventos adversos, reações adversas e erros de medicação.



Fonte: Elaboração e tradução livre realizados pela autora, adaptado de ARONSON, FERNER, 2005.

Os EM são definidos como evitáveis, sendo decorrentes de falhas no processo de medicação, podendo ou não causar danos ao paciente. Uma das características que o diferencia

das RAM é a possibilidade de prevenção. A RAM é atribuída caráter de inevitabilidade, mesmo que, em muitas ocasiões, o efeito causado já seja conhecido/relatado na literatura científica. Ainda, os EM podem representar oportunidades de melhoria no processo de trabalho, que podem ser traduzidas em mecanismos de prevenção, principalmente quando observado pelo prisma da melhoria da qualidade da assistência à saúde. De modo geral, os EM podem ser categorizados, de forma macro, em: erros de prescrição, dispensação e administração de medicamentos. Entretanto, em 2008, foi publicada uma categorização da taxonomia dos EM, através da criação de tipos e subtipos. Essa classificação é resultado da parceria entre farmacêuticos espanhóis, autorizados pela *United States Pharmacopeia* (USP), coordenados pelo *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP), da Espanha, através da atualização da classificação já anteriormente publicada pelo NCC MERP da Espanha (ANACLETO, ROSA, NEIVA, et al., 2010; LÓPEZ, RODRIGUEZ, ENCINAS, et al., 2008).

As RAMs podem ser classificadas quanto ao seu mecanismo, expectativa, gravidade e causalidade. Em relação ao mecanismo, os pesquisadores Rawlins e Thompson (1977) sugeriram dois tipos de reações adversas possíveis: reações do tipo A, ou previsíveis, e reações do tipo B, ou imprevisíveis. As reações tipo A são ditas “dose dependentes”, e resultam de ação farmacológica exagerada, após a administração de um fármaco. Podem ocorrer com qualquer indivíduo e, apesar de alta incidência, possuem baixa letalidade. Compreendem as reações causadas por superdosagem, citotoxicidade e efeitos colaterais. Podem ser tratadas pelo ajuste de dose ou suspensão do medicamento. As reações tipo B, são consideradas dose-independentes por serem inesperadas após a administração do fármaco. Ocorrem em indivíduos susceptíveis, e são descritas como “bizarras”. São caracterizadas por reações idiossincráticas, reações de hipersensibilidade, intolerância e reações decorrentes da decomposição do princípio ativo ou dos excipientes utilizados (ARONSON, FERNER, 2005).

Posteriormente à publicação de Rawlins e Thompson (1977), os pesquisadores Grahame-Smit e Aronson (2003) postularam outras classificações relacionadas às reações dose e tempo dependentes (Tipo C), e reações relacionadas ao tempo (Tipo D). As reações Tipo C são decorrentes do uso crônico, podendo ser relacionada ao efeito cumulativo do fármaco, como por exemplo, dependência a benzodiazepínicos, são descritas na literatura e podem ser prevenidas ou mitigadas. As reações Tipo D são consideradas retardatárias, ocorrendo após um tempo de uso do fármaco, e são caracterizadas pelo efeito de carcinogênese induzida por medicamentos. Outras classificações relacionadas ao mecanismo de RAMs foram propostas, como as do Tipo E (*end of use*), referentes aos efeitos de retirada do fármaco (um exemplo é a

abstinência por uso de opioides) e Tipo F, causada por falhas inesperadas na terapia medicamentosa, geralmente em detrimento das interações de fármacos (ARONSON, FERNER, 2005; PARK, PIRMOHAMED, KITTERINGHAM, 1992).

A variedade nas classificações relacionadas ao mecanismo ocorreu em detrimento da insatisfação da classificação inicial proposta por Rawlins e Thompson (1977). Outros autores buscaram estratificar e complementar as classes inicialmente propostas, entretanto apresentaram outros problemas, como a sobreposição das categorias. Em 2010, Ferner e Aronson propuseram nova classificação, que complementou uma anteriormente publicada por eles. A classificação “EIDOS”, mnemônico de: Espécie química extrínseca que inicia o efeito (E), espécies químicas intrínsecas (I), a distribuição dessas espécies químicas (D), o resultado fisiológico ou patológico (O = *outcome*, ou desfecho) e a sequela, caracterizada pelo evento adverso (S). Apesar de haver diversas iniciativas em melhorar a classificação dos mecanismos relacionados às RAMs, a teoria proposta por Rawlins e Thompson (1977) é referenciada na publicação da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), no documento técnico referente às Boas práticas de farmacovigilância para as Américas (ARONSON, FERNER, 2005; FERNER, ARONSON, 2010; OPAS, 2011).

Além do mecanismo, as RAMs podem ser classificadas em relação à sua expectativa, ou previsibilidade. Aquelas já previstas na literatura, em bula do medicamento, na monografia do produto farmacêutico, ou no protocolo de pesquisa clínica, são ditas “esperadas” ou “previstas”. Entretanto, quando não há descrição na literatura, de um sinal ou sintoma causado pelo uso de um medicamento, denomina-se como efeito “inesperado” ou “imprevisto”. Independente da previsibilidade, a OMS classifica a gravidade em 3 categorias: leve, moderada e grave/letal. As reações leves são de curta duração, não necessitam de hospitalização, ou uso de antídotos para reversão do efeito, e não necessita a suspensão do uso do medicamento. As reações moderadas não implicam em risco imediato à vida do indivíduo, entretanto podem exigir alteração na terapia medicamentosa ou suspensão do medicamento. As reações são consideradas graves quando são potencialmente fatais, exigem hospitalização ou aumentam o tempo de internação, ou resulta em incapacidade transitória ou permanente ou em uma anomalia congênita (OPAS, 2011; MARODIN, GOLDIM, 2009).

Um ponto muito importante em uma reação adversa é definir se há uma relação causal entre o medicamento administrado e o efeito clínico observado. Definir a relação causal entre fármaco-efeito é primordial para a diferenciação entre o que é manifestação da doença e o que

são efeitos indesejados causados pelos medicamentos, além de ser um componente importante da farmacovigilância, principalmente para análise do risco-benefício do uso dos medicamentos. Ao longo do tempo, foram desenvolvidos algoritmos que, através da sistematização da aplicação de definições específicas, propuseram identificar a relação causal, e reduzir a variabilidade de julgamento entre diferentes observadores. Em geral, os algoritmos desenvolvidos aplicam critérios referentes à cronologia do aparecimento dos efeitos observados, bem como sobre o reaparecimento dos sintomas após nova exposição ao medicamento, se o efeito observado é resolvido após suspensão do fármaco, ou se há descrição dos efeitos em literatura científica. Os algoritmos mais populares são os propostos por Karch e Lasagna (1977), Kramer (1979) e Naranjo e colaboradores (1981). O algoritmo de Naranjo é o mais aceito internacionalmente e seu uso é recomendado pela OMS (NARANJO, BUSTO, SELLERS, et al., 1981; KARCH, LASAGNA, 1977; KRAMER, LEVENTHAL, HUTCHINSON, et al., 1979; OPAS, 2011).

O algoritmo de Naranjo e colaboradores (1981) classifica a probabilidade de um efeito ser decorrente do uso do medicamento, através da aplicação de uma lista de dez perguntas, que englobam o uso prévio da medicação, existência de causas alternativas para a reação, concentração sanguínea da substância e associação temporal referente ao aparecimento do evento. A cada resposta é atribuída uma pontuação onde, o somatório final, classifica a suspeita de RAM em: reação adversa comprovada ou definida, provável, possível ou duvidosa (Quadro 3). Entretanto, a OMS adiciona mais uma quinta categoria de classificação, denominada “Condicional”. Esta refere-se as situações em que a alteração clínica do indivíduo não será devido ao medicamento utilizado, mesmo que haja uma relação temporal e não exista uma outra causa alternativa para o evento.

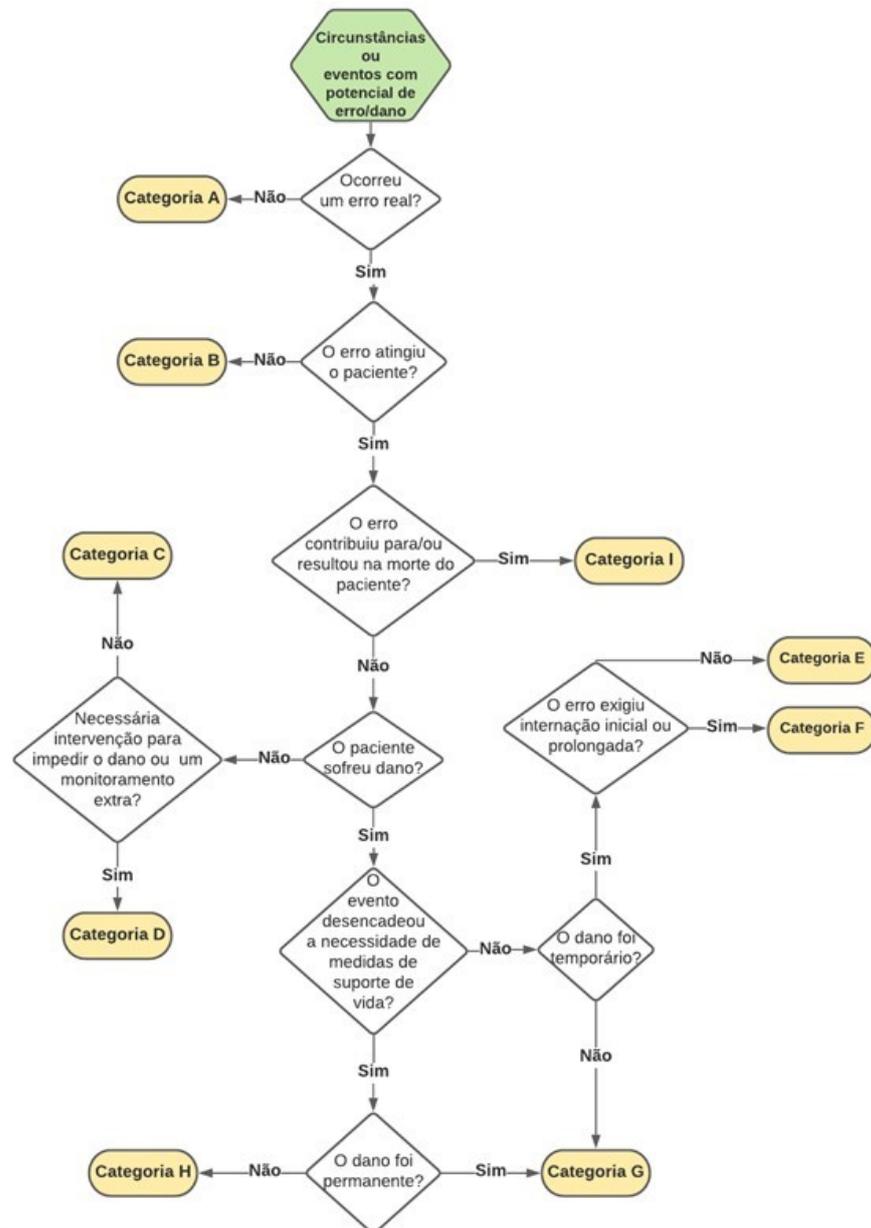
Quadro 3 - Algoritmo de Naranjo e colaboradores (1981).

Questões	Pontuação		
	Sim	Não	Não sabe
1. Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0
2. A reação apareceu após a administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0
3. Houve melhora quando o fármaco suspeito foi suspenso ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
4. A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	+2	-1	0
5. Existem causas alternativas (diferentes do fármaco) que poderiam ter causado esta reação?	-1	+2	0
6. A reação reapareceu com a introdução de um placebo?	-1	+1	0
7. O fármaco foi detectado no sangue ou outros fluidos biológicos em concentrações tóxicas?	+1	0	0
8. A reação aumentou com dose maior ou diminuiu quando foi reduzida a dose?	+1	0	0
9. O paciente tem história de reação semelhante com o mesmo fármaco ou similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0
10. A reação foi confirmada por alguma evidência objetiva?	+1	0	0
Classificação final: Definida: 9 ou mais pontos; Provável: 5 a 8 pontos; Possível: 1 a 4 pontos; Duvidosa: 0 ou menos.			

Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de OPAS, 2011.

Referente à classificação por dano, o NCC MERP desenvolveu um fluxograma que categoriza os erros ou eventos adversos relacionados à medicação, de acordo com o prejuízo causado ao paciente (Figura 4, Anexo B). O índice considera se o evento atingiu o paciente e qual o grau do dano causado. Foi desenvolvido no ano de 1996, e a última atualização ocorreu em meados de 2001. O NCC MERP recomenda o uso do algoritmo vinculados a *softwares*, a fim de garantir a correta classificação dos EAM. O *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) adaptou esse algoritmo para utilização na ferramenta *Global Trigger Tool* (GTT), desenvolvida para identificar EA a partir do uso de gatilhos (NCC MERP, 2001; HARTWIG, DINGER, SCHNEIDER, 1991; IHI, 2009).

Figura 4 - Algoritmo proposto pelo NCC MERP, para categorização de gravidade de incidentes relacionados à medicamentos.



Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de NCC MERP, 2001 e GIORDANI, ROZENFELD, OLIVEIRA, et al., 2012.

Dessa forma, o conhecimento a respeito dos tipos de eventos adversos, a frequência com que ocorrem, as causas e o impacto que podem gerar na vida do indivíduo ou ao sistema de saúde, são fundamentais no processo de avaliação crítica e implementações de melhorias nas práticas assistenciais para garantia da segurança do paciente.

1.6 MÉTODOS E FERRAMENTAS PARA IDENTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS

Considerando a magnitude dos EA no contexto da saúde, torna-se imprescindível a consolidação de sistemas ou ferramentas que sejam capazes de rastrear, identificar e classificar esses incidentes de forma precisa, confiável e representativa. Diante disso, a OMS preocupada com as metodologias até então utilizadas para a identificação de EA, através do grupo de trabalho denominado “Segurança do paciente: métodos de avaliação rápida para avaliação de riscos” (*Patient safety: rapid assessment methods for assessing hazards*), em 2002, levantou o questionamento a respeito da validade, confiabilidade, custos e impacto referente aos métodos até então utilizados. Durante a pesquisa, o grupo evidenciou que muitos dos estudos que já haviam sido realizados, retratavam a aplicação de um determinado método na realidade de um país desenvolvido, sem evidências científicas suficientes de que o mesmo método seria reprodutível em uma outra realidade. Desse modo, o grupo de trabalho identificou diferentes estudos e metodologias utilizados, e classificou-os de acordo com os seguintes critérios:

- Eficácia na identificação da extensão do dano ou prejuízo (em diferentes ambientes);
- Possibilidade de aplicação da metodologia em diferentes escalas (reprodutibilidade);
- Disponibilidade de dados confiáveis;
- Custos totais para aplicação, tanto de recursos humanos, tempo e sobrecarga no sistema;
- Eficácia em influenciar a política local;
- Eficácia em influenciar os procedimentos e resultados de segurança locais e institucionais;
- Colaboração com outros domínios da qualidade da assistência.

As metodologias identificadas a partir desse levantamento, foram classificadas nas 6 categorias descritas abaixo (WHO, 2002):

- Estudos a partir de revisões retrospectivas e prospectivas de registros de casos;
- Estudos transversais, onde os dados são ativamente levantados pelos de profissionais da saúde em um determinado dia;
- Estudos observacionais;

- Estudo a respeito das análises de dados já levantados de forma rotineira (ex.: informações de seguros de saúde, classificação internacional de doença (CID), dados sobre mortalidade);

- Estudos a partir de sistemas de relatórios;

- Métodos de informantes chaves, que consiste na entrevista estruturada, ou aplicação de questionários, a pacientes ou a profissionais de saúde.

Mesmo após a publicação pela OMS, referente à disponibilidade de diversos métodos para a busca de EA, as duas metodologias mais comumente utilizadas e difundidas principalmente em países menos desenvolvidos, consistem na avaliação retrospectiva de prontuários e notificação espontânea ou voluntária. Ambos os métodos possuem benefícios e desvantagens (THOMAS, PETERSEN, 2003).

Os sistemas de notificação voluntária não são caracterizados como um tipo de estudo formal, entretanto constituem uma fonte de informação muito importante sobre EA. Desempenham papel imprescindível no desenvolvimento da conscientização de segurança, bem como favorecem a implementação de melhorias na área de segurança do paciente. Muitos países desenvolveram sistemas eletrônicos para aprimorar a investigação de EA, capazes de detalhar as causas e os fatores humanos envolvidos nos incidentes (WHO, 2002).

Apesar dos benefícios, estudos indicam que os sistemas de notificação sofrem alto índice de subnotificação, uma vez que depende de um indivíduo para relatar o evento e de uma bem-sucedida e disseminada cultura de segurança institucional. Essa característica tendência a notificação de eventos mais graves ou mais comuns, onde os eventos de menor escala passam despercebidos. Alguns estudos demonstram que apenas 3 a 5% dos eventos adversos que ocorrem são relatados de maneira espontânea. Existem várias razões que justifiquem números tão baixos, como: interrupção no fluxo de trabalho, a percepção de que a notificação não implicará em melhorias, ausência de *feedback* positivo por relatar EA ou falta de conhecimento de que um EA havia ocorrido. Outro fator que não favorece a prática da notificação, é a existência da cultura punitiva em uma instituição, que resulta em medo da exposição, julgamento ou represálias, em detrimento do incidente notificado. Diante disso, embora sirva como uma ferramenta de auxílio na gestão de riscos, apresenta limitações para a identificação e estudo de incidência de EA (SARI, SHELDON, CRACKNELL, et al., 2007; CHRISTIAANS-DINGELHOFF, SMITS, ZWAAN, et al., 2011; BOHOMOL, RAMOS, 2007; MURFF, PATEL, HRIPCSAK, et al., 2003).

Em contrapartida, a análise retrospectiva de registros em prontuário é considerada uma metodologia de referência por alguns autores, para a identificação de EA, pois, além de poder ser padronizada, favorece dados mais precisos a respeito da incidência, natureza, causas e aspectos relacionados a ocorrência de um incidente. Entretanto, o sucesso da aplicação dessa metodologia depende diretamente da precisão, integridade e legibilidade das informações registradas (CHRISTIAANS-DINGELHOFF, SMITS, ZWAAN, et al., 2011; MURFF, PATEL, HRIPCSAK, et al., 2003; WHO, 2002).

A metodologia referente à revisão retrospectiva de registros foi desenvolvida em 1970, porém utilizada em grande escala em 1999, no HMPS. Basicamente, ela se divide em dois estágios. Na primeira fase é utilizado um formulário com informações pré-estabelecidas, que irão indicar quais registros podem conter um EA. Esta pode ser aplicada por profissionais de saúde treinados, como enfermeiros ou farmacêuticos. A segunda fase constitui-se na análise detalhada nos registros selecionados por médicos mais experientes, que irão confirmar ou descartar a ocorrência de um EA. Com a publicação de novos estudos, foram agregadas novas características à metodologia, com o objetivo de torná-la mais sensível. Apesar dos benefícios, quando comparada a outros métodos, como os estudos observacionais ou entrevistas, pode não fornecer dados tão aprofundados, pois depende da qualidade dos registros. Ainda, alguns autores apontam que ela pode ser demasiadamente demorada ou custosa, principalmente do ponto de vista de recursos humanos (CHRISTIAANS-DINGELHOFF, SMITS, ZWAAN, et al., 2011; WOLOSZYNOWYCH, NEALE, VINCENT, 2003; MURFF, PATEL, HRIPCSAK, et al., 2003).

Todos as metodologias apresentam benefícios e desvantagens, e o resultado da aplicação destas pode ser influenciado pela cultura existente, nível socioeconômico e questões políticas. Entretanto, a revisão retrospectiva de prontuário tem sido cada vez mais utilizada, e é considerada por alguns autores como a metodologia que mais se aproxima de um “padrão ouro”. Ao longo do tempo, surgiram diferentes adaptações ao método, com objetivo de tornar os dados cada vez mais próximos à realidade, bem como a combinação de diferentes metodologias. Uma delas, é a busca por EA através de “*triggers*” ou rastreadores (MURFF, PATEL, HRIPCSAK, et al., 2003; GRIFFIN, RESAR, 2009).

1.6.1 Ferramenta *Triger Tool*, desenvolvida pelo *Institute For Healthcare Improvement*, para identificação de eventos adversos.

A utilização de gatilhos, ou “*triggers*”, para a identificação de EA, é uma abordagem recente. “*Trigger*” é uma palavra que descreve uma situação sentinela para identificação de um EA a partir da busca em prontuários e registros médicos retrospectivamente ou prospectivamente, podendo ser um tipo de medicamento utilizado, alterações em resultados laboratoriais ou em exames de imagem, ou ainda, uma piora clínica na saúde do paciente. Esse conceito foi introduzido por Jick, em 1974, quando apresentou os resultados de seu programa, desenvolvido para coletar informações chaves em prontuários médicos, a respeito da toxicidade dos medicamentos. A partir das informações encontradas, era realizada uma investigação mais detalhada a respeito da ocorrência do evento, e posterior julgamento da relação entre o EA identificado e ao medicamento envolvido. Nos anos seguintes, Classen (1991) refinou a busca por EA, através do desenvolvimento de *triggers* eletrônicos, gerados a partir da automatização do sistema, para identificação de EAM. Neste estudo, a detecção automatizada de potenciais EAM ocorria quando o sistema identificava uma parada súbita na utilização de algum medicamento, prescrição de medicamentos considerados “antídotos” ou antagonistas, ou resultados laboratoriais alterados. Diariamente, um farmacêutico revisava os registros de *triggers* e, após investigação, validada a informação encontrada. A partir dessa sistematização, toda vez que um EAM se confirmava, era possível caracterizar o evento, avaliar sua causalidade e acompanhar os desfechos clínicos resultantes do incidente. Durante o período do estudo, os pesquisadores encontraram 731 EAM, a partir da identificação de *triggers*, em 648 diferentes pacientes (GRIFFIN, RESAR, 2009; RESAR, ROZICH, CLASSEN, 2003; CLASSEN, PESTOTNIK, EVANS, et al., 1991).

A ferramenta “*Trigger Tool for Measuring Adverse Events*”, do *Institute For Healthcare Improvement* (IHI), foi criada a partir da metodologia proposta por Classen (1991), em resposta à crescente importância que a identificação de EAM havia tomado, em relação aos danos causados a pacientes. Apesar das vantagens e efetividade da ferramenta eletrônica, e de propiciar a identificação de *triggers* de maneira praticamente simultânea aos acontecimentos, e proporcionar a correção de falhas no processo relacionado ao uso de medicamentos de forma ágil e precisava, tinha como limitação o alto custo necessário para implantação da tecnologia inovadora (RESAR, ROZICH, CLASSEN, 2003).

Diante disso, o “*Trigger Tool for Measuring Adverse Events*” foi desenvolvido a partir de uma parceria entre o IHI e Premier, para contornar a necessidade do uso de sistemas informatizados para a identificação de *triggers*, proporcionando a utilização em diversos contextos socioeconômicos. O IHI idealizou um projeto, denominado “*Idealized Design of the Medication System*”, composto por farmacêuticos, estatísticos, médicos e outros profissionais de saúde, no ano de 2000, para desenvolver estratégias de segurança para uso de medicamentos. A ferramenta *Trigger Tool* foi inicialmente desenvolvida por esse grupo. Essa ferramenta fundamenta-se na revisão manual, sistematizada, e retrospectiva, priorizando a análise de partes específicas dos registros, de uma amostra de prontuários, em um tempo determinado, na busca por *triggers* pré-estabelecidos. Além da identificação de EA, a ferramenta permite classificar os eventos em relação ao dano causado. Segundo os pesquisadores, a abordagem evidenciada no dano causado ao paciente, preocupa-se com os processos envolvidos, e explora as possibilidades de melhoria, tirando o foco sobre o papel do indivíduo/profissional que pode ter provocado o dano. Essa abordagem incentiva o aprendizado com os EA, favorecendo a melhoria contínua dos processos. A primeira versão dessa metodologia foi desenvolvida ao final de 2003, sendo constituída por 24 rastreadores, sendo eles: 7 rastreadores referentes a utilização de medicamentos, 12 sobre resultados laboratoriais alterados, e 5 relacionados a alterações do quadro clínico do paciente. Para a definição de dano, a metodologia recomendava o uso da classificação do NCC MERP, das categorias de E a I. (Figura 4) (ROZICH, HARADEN, RESAR, 2003; GRIFFIN, RESAR, 2009; RESAR, ROZICH, CLASSEN, 2003).

A metodologia passou por testes piloto, nos anos de 1999 e 2000, antes de ser validada. Inicialmente, dois revisores das instituições participantes testaram a ferramenta de gatilho, com objetivo em testar a viabilidade do uso e averiguar se havia necessidades em treinar os profissionais que aplicariam a ferramenta. Durante desenvolvimento da ferramenta, foi estabelecida uma meta de 20 minutos para uma única revisão de prontuário. Participaram da fase de teste, 86 hospitais que, juntos, revisaram 2837 prontuários, e identificaram 720 EAM, de um total de 268.796 doses de medicação administradas. Durante o estudo, os hospitais participantes foram classificados em 4 categorias, que foram utilizadas em algumas análises de forma individual. Um grupo de hospitais que apresentou melhor desempenho na revisão de prontuários, comparou os EAM identificados pelo uso da metodologia, com a quantidade levantada por métodos tradicionalmente utilizados, como relatório de notificações e intervenções farmacêuticas. Os profissionais encontraram que, dos 274 EAM identificados pelo

uso de triggers, apenas 1,8% haviam sido identificados pelos métodos comumente utilizados na instituição. Diante disso, os pesquisadores sugeriram que a ferramenta de gatilhos pode promover resultados satisfatórios e confiáveis quando comparado às metodologias convencionais, além de auxiliar a detectar setores com maior risco, ou risco potencial, favorecendo mudanças corretivas para prevenção de novos incidentes (ROZICH, HARADEN, RESAR, 2003; GRIFFIN, RESAR, 2009).

Posteriormente, foram publicadas adaptações da ferramenta, para identificação de *triggers* relacionados a outras áreas de cuidado intra-hospitalar, não somente aos processos relacionados ao uso de medicamentos, como por exemplo, módulos destinados à identificação de EA em unidade de terapia intensiva, pediatria, procedimentos cirúrgicos, atendimento ambulatorial e atendimento de emergência, culminando na publicação da segunda edição em 2007, denominada "*Trigger Tool for Measuring Adverse Events*". Em 2003, o IHI lançou a *Global Trigger Tool (GTT)*, ferramenta que reuniu vários gatilhos de diferentes linhas de cuidado para serem utilizados para identificação de EA em pacientes adultos, em instituições hospitalares. A mais recente versão, lançada em 2009 (segunda edição) não consta mudanças substantivas na aplicação da ferramenta ou no processo de revisão. Foram ajustados apenas alguns critérios para uso dos rastreadores, e alterações na lista de "*triggers*", principalmente no módulo referente a atendimento cirúrgico, onde foram excluídos gatilhos que não demonstram efetividade durante aplicação da ferramenta nos estudos anteriormente publicados. Essa edição consta com *triggers* referentes a 6 módulos: cuidados, medicação, procedimentos cirúrgicos, terapia intensiva, perinatal e de atendimento de emergência (GRIFFIN, RESAR, 2009; RESAR, ROZICH, SIMMONDS, 2006).

A metodologia do GGT/IHI propõe a revisão retrospectiva, de uma amostra aleatória de prontuários de pacientes, após a alta hospitalar, com periodicidade quinzenal. A ferramenta reforça que a análise dos registros deve ser realizada por, no mínimo, 3 profissionais, que serão divididos em 2 grupos: 2 profissionais que realizam a revisão primária dos registros e um profissional médico, com conhecimento técnico avançado, que irá validar as informações encontradas pelos outros revisores, e irá estabelecer um consenso para a identificação do EA. Para a revisão primária, é preconizada o tempo de vinte minutos. A determinação do tempo de revisão, foi estipulada na intenção de diminuir viés durante a seleção dos prontuários, pois há uma tendência na preferência de análise de registros de atendimento com tempo de internação menores, por se apresentarem mais fáceis. Obedecer ao tempo de revisão estipulado, somado à aleatoriedade da seleção dos registros, a ferramenta garante uma amostragem representativa dos

EA que ocorrem na instituição (GRIFFIN, RESAR, 2009; ROZICH, HARADEN, RESAR, 2003).

A GTT/IHI incorpora o conceito de EA da OMS: “*Nocivo e não intencional e ocorre em doses usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia ou modificação das funções fisiológicas*”. Entretanto, amplifica a definição para além do uso de medicamentos, e considera “*qualquer evento nocivo ou não intencional que ocorra em associação com cuidados médicos*”. Ainda, conceitua dano como: “*Lesão física não intencional que resultou ou contribuiu para cuidados médicos que exigem monitoramento, tratamento ou hospitalização, ou que tenha resultado em morte*”. Nesse contexto, a ferramenta desconsidera situações relacionadas a atendimento de baixo padrão ou omissão de cuidado. Embora os atos de omissões não sejam considerados como EA, o documento de referência recomenda que sejam considerados como oportunidades de melhoria de processos (GRIFFIN, RESAR, 2009).

Para os EA identificados, a GTT/IHI classifica a severidade do dano, de acordo com a classificação postulada pelo *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP) (Figura 4). Mesmo que a classificação tenha sido desenvolvida apenas para definição de gravidade para EAM, a metodologia destaca que ela é facilmente adaptada a diferentes tipos de EA. A classificação de dano do NCC MERP engloba desde circunstâncias de risco até EA com desfecho óbito. Diante disso, e de acordo com a definição de EA adotada pela GTT/IHI, são excluídas as categorias que se referem a erros que não causam danos. São elas:

- Categoria A: Circunstâncias que possuem potencial de causar danos;
- Categoria B: Um erro/falha que não atingiu o paciente;
- Categoria C: Um erro que atingiu o paciente, mas não causou danos;
- Categoria D: um erro que atingiu o paciente e exigiu monitoramento ou intervenção para confirmar que não resultou em nenhum dano ao paciente.

Diante disso, como os *triggers* não se concentram no erro por si, mas sim no dano causado, a metodologia classifica a severidade apenas com as categorias do NCC MERP descritas abaixo:

- Categoria E: Dano temporário ao paciente e intervenção necessária;
- Categoria F: Dano temporário ao paciente, que provocou internação inicial ou prolongou a hospitalização;
- Categoria G: Dano permanente ao paciente;

- Categoria H: Intervenção necessária para suporte de vida;
- Categoria I: Contribuiu ou resultou em óbito (GRIFFIN, RESAR, 2009).

A busca por EA a partir de gatilhos, tem como objetivo principal a detecção, quantificação e acompanhamento dos desfechos causados por um EA, possibilitando a construção de ambientes de saúde mais seguros. Embora não exista um padrão “ouro” estabelecido por consenso mundial, estudos demonstram que a ferramenta GTT/IHI possui alta sensibilidade e especificidade para a detecção de EA, quando comparado ao sistema de notificação voluntária. O emprego das metodologias tradicionais na busca por EAM tem demonstrado identificar apenas 10 a 20% dos eventos que realmente ocorrem. Diante disso, por ser facilmente adaptável e não necessitar de tecnologia avançada para a execução, a metodologia do GTT/IHI pode ser utilizada em diferentes contextos econômicos (ROZICH, HARADEN, RESAR, 2003; CLASSEN, RESAR, GRIFFIN, et al., 2011; RESAR, ROZICH, CLASSEN, 2003).

Considerando que os medicamentos são amplamente utilizados no sistema de saúde, e que a identificação e análise dos EAM são fundamentais na garantia da qualidade da assistência prestada ao paciente, torna-se necessária a incorporação de sistemas ou ferramentas que sejam capazes de rastrear e identificar EA de forma precisa, confiável e representativa, para que então, seja possível aplicar melhorias nos processos, e garantir a qualidade e segurança na assistência à saúde. Diante disso, através da aplicação da busca por rastreadores, adaptados da ferramenta GTT – IHI, espera-se poder conhecer a incidência de EAM que ocorrem em um hospital de grande porte, que atende alta complexidade.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estimar a frequência de EAM, através da aplicação de uma lista pré-definida de *triggers*, ou rastreadores, adaptados da ferramenta *Global Trigger Tool* do *Institute for Healthcare Improvement*, em pacientes adultos de um hospital filantrópico, terciário e de alta complexidade.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar a ferramenta *Global Trigger Tool*, do *Institute for Healthcare Improvement* (GRIFFIN; RESAR, 2009) e adaptá-la à realidade da instituição de saúde;
- Calcular a taxa de EAM identificados na instituição;
- Descrever e classificar os medicamentos envolvidos nos EAM identificados, bem como especificar o tipo de dano ocorrido e a causalidade dos eventos adversos;
- Correlacionar os EAM identificados com as variáveis clínicas, financeira e demográficas;
- Identificar fatores relacionados à ocorrência de EAM;
- Realizar um levantamento dos registros de EAM notificados de forma espontânea ao setor de Qualidade e Segurança do paciente, com o objetivo de confrontar e comparar os dois métodos de identificação de eventos para a amostra da população estudada;
- Mensurar a confiabilidade da ferramenta, através da análise de concordância entre as revisoras que participaram do estudo.

3 DELINEAMENTO DO ESTUDO

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional, transversal, descritivo e quantitativo, realizado através de análise retrospectiva de prontuários de pacientes com desfecho de alta hospitalar, no período de outubro de 2020 a abril de 2021.

3.2 LOCAL DE ESTUDO

A pesquisa foi realizada em um hospital geral, terciário, de grande porte e alta complexidade, filantrópico, localizado em Blumenau, Santa Catarina. A instituição possui 285 leitos habilitados, divididos em 14 setores de internação, e realiza atendimentos através de demanda espontânea e referenciada. Devido ao cenário causado pela pandemia pelo novo coronavírus (COVID-19), durante o período do estudo, foram habilitados 41 leitos de terapia intensiva para atendimento a pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), e implantada uma terceira unidade de terapia intensiva como contingência. Em média, são realizadas 15 mil internações por ano. Além disso, aproximadamente 70% de seus atendimentos são realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

A instituição é referência estadual em transplante hepático, coração, córnea, rim, fígado, rim-pâncreas e pâncreas isolado. Também é referência em cirurgia cardíaca, hemodinâmica, radioterapia (oncologia), neurologia clínica e neurocirurgia, cirurgia vascular e endovascular. O início do serviço de transplantes no hospital ocorreu em 1980 com a realização do primeiro transplante renal da instituição, e segundo no estado de Santa Catarina. Ainda, neste estabelecimento de saúde, foram realizados os primeiros transplantes cardíacos e hepáticos do estado, nos anos de 2000 e 2002, respectivamente. A trajetória e pioneirismo no serviço de transplantes do estado, concedeu à instituição o reconhecimento pelo Ministério da Saúde, de melhor Comissão de Transplantes de Órgãos do país, em 2004. Mais tarde, em 2017, a atuação nos procedimentos de transplante, concedeu o título de melhor hospital transplantador de Santa Catarina. Essas características denotam a importância da instituição para a sociedade e para o sistema de saúde estadual e loco-regional.

De modo geral, são atendidas 44 diferentes especialidades médicas, o que resulta na heterogeneidade do perfil de pacientes, entre as unidades de internação. A força de trabalho é

constituída por uma equipe de cerca de 1.200 colaboradores, composta por profissionais de saúde, administrativos ou serviços de apoio, e em torno de 308 médicos no corpo clínico, além de uma ampla gama de profissionais de serviços terceirizados.

Segundo dados do Serviço Médico de Arquivamento e Estatística (SAME), referente ao ano de 2019, em média, foram realizados mais de 40.000 atendimentos no serviço de emergência e em torno de 16.000 internações. A média permanência de pacientes SUS e não SUS, aproxima-se de 5,7 e 2,9 dias, respectivamente, resultando em uma taxa de ocupação hospitalar de 78% aproximadamente. Entretanto, destaca-se que, no ano de 2020, período ao qual foi desenvolvido a maior parte dessa pesquisa, o perfil de atendimentos da instituição alterou-se, devido ao cenário causado pela pandemia. Para atendimento da nova demanda gerada, os processos de trabalho internos, bem como algumas unidades da instituição foram adaptadas para suprir as necessidades desse novo contexto. Diante disso, o perfil epidemiológico da instituição sofreu alterações. Dessa forma, no ano de 2020, conforme dados do SAME, houve aumento da média de permanência para 6 dias, e ocorreram mais de 13.000 internações no ano.

Esta pesquisa contou com a colaboração de outros dois profissionais convidados para a execução da metodologia, que atuam há mais de 3 anos na instituição. A farmacêutica convidada possui experiência prévia em farmacovigilância e atualmente, exerce atividades de farmácia clínica. O profissional médico possui título de médico intensivista que, além de atuar na área de formação, participa de projetos de melhoria da instituição e coordena a Comissão de Óbitos, onde executa atividades relacionadas à revisão de prontuários e identificação de eventos adversos.

Na busca contínua pela qualidade, tendo o paciente no centro de cuidado, a instituição conquistou, em 2018, o selo de acreditação da Organização Nacional de Acreditação (ONA) em nível 1. A obtenção do selo, valida a preocupação da instituição com a Segurança do Paciente, tanto nos aspectos estruturais quanto assistenciais, bem como no estabelecimento de melhorias nos processos de trabalho realizados pela equipe multidisciplinar.

3.3 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO E AMOSTRA DE ESTUDO

A definição da amostra, bem como os critérios de inclusão e exclusão seguiram as recomendações do GTT/IHI. Diante disso, esse estudo considerou integralmente as orientações para seleção da amostra de registros aos quais serão analisados.

Dessa forma, a população de estudo foi constituída por 5293 pacientes, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com registro de alta hospitalar de 16 de julho de 2020 a 15 de janeiro de 2021, cujo período de internação tenha sido maior ou igual a 24 horas.

O tamanho da amostra foi de 120 prontuários, aleatorizados em periodicidade quinzenal, totalizando 20 prontuários analisados por mês. A metodologia proposta pelo IHI, recomenda a aleatorização quinzenal de 10 prontuários, independentemente do tamanho da população, desde que observados os critérios de exclusão. A randomização quinzenal contribuiu para a heterogeneidade da amostra.

O GTT orienta a randomização de prontuários de pacientes que já tenham tido um desfecho hospitalar, em um prazo superior a 30 dias, uma vez que, a readmissão em 30 dias é um *trigger* do módulo de “Cuidados”, da ferramenta. Entretanto, recomenda a seleção de prontuários de pacientes com data de alta hospitalar não muito distante do período em que será analisado, para que sejam mantidas as características atuais das informações coletadas. Apesar da ferramenta recomendar a aplicação do módulo de Medicamentos e de Cuidados de modo concomitante, neste estudo, optou-se por aplicar apenas o módulo relacionado ao uso de medicamentos.

No local de estudo, a internação de um paciente gera um número de atendimento. Todos os processos da assistência à saúde são vinculados a esse número, como: prescrições, exames laboratoriais e evoluções multiprofissionais. Esse número acompanha o paciente até o desfecho hospitalar. Dessa forma, de maneira quinzenal, foi gerado o relatório de alta de pacientes internados, a partir do sistema informatizado de Gestão Hospitalar, específico para geração de relatórios, denominado TasyRel®. Como desfecho, foram consideradas as altas hospitalares melhoradas, óbito e transferência para outra instituição de saúde. Para estas, foram considerados os motivos de alta cadastrados no sistema: Alta a pedido, Alta curado, Alta cirurgia cancelada, Alta da parturiente e RN, Alta da parturiente e transferência do RN, Alta da puerpera com óbito fetal, Alta especial, Alta externo, Alta internado Convênio/SUS/Particular, Alta melhorada, Alta por outros motivos, Características próprias de Outras Doenças, Evadiu-se, Óbito, Óbito

com ou sem necrópsia de 24 a 48 horas ou acima de 48 horas de internação, Óbito Morte Cerebral, Por indisciplina, Recusa de tratamento, e Transferência inter-hospitalar.

O relatório gerado foi convertido para formato Microsoft Excel® onde, a seleção dos atendimentos ocorreu de forma randomizada, através de amostragem probabilística simples, realizado por meio de sistema eletrônico denominado Randomizer® (RESEARCH RANDOMIZER, 2021).

Devido as características de organização interna, e considerando o fluxo de prontuários na instituição, o relatório de alta hospitalar, bem como a aleatorização da amostra, foram realizados quinzenalmente, sempre considerando um período anterior de, no máximo, 2 meses. Atualmente, devido às limitações de espaço físico, os prontuários permanecem armazenados no SAME por até 4 meses. Após esse período, são guardados por uma empresa de logística terceirizada, em endereço externo à instituição. Para evitar a perda de amostra por impossibilidade de disponibilização do prontuário físico para a pesquisa, foram randomizados ao todo, quinzenalmente, 20 prontuários (equivalente ao dobro requerido para composição da amostra). Durante a randomização, realizada pela pesquisadora do estudo, foram observados os critérios de exclusão. Dessa forma, quando identificado ao menos um dos critérios, o prontuário era excluído da lista final e, sequencialmente, era randomizado um novo número de atendimento. A lista final era entregue ao responsável pelo SAME, com a sequência de atendimentos enumeradas, para separação dos prontuários por ordem crescente da numeração. Na indisponibilidade de algum prontuário, o próximo nº da lista era randomizado.

3.3.1 Critérios de inclusão

O estudo atendeu aos critérios de inclusão do GTT/IHI, sendo eles: pacientes adultos (idade mínima de 18 anos), de ambos os sexos, com tempo de permanência superior a 24 horas e prontuário físico disponibilizado de forma completa para o estudo, no período proposto.

3.3.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão também seguiram as recomendações do GTT/IHI. Foram excluídos os prontuários de pacientes com idade inferior a 18 anos, que continham registros incompletos ou omissão das informações pertinentes ao estudo. Foram considerados registros incompletos: ausência de sumário de alta, de prescrições e evoluções de profissionais da equipe

multidisciplinar. Ainda, foram também excluídos os prontuários indisponíveis para consulta, no período selecionado. Não foi considerado um fator de exclusão as internações psiquiátricas, conforme orientada pela ferramenta, pois essa categoria de internação não compreende o escopo de atendimentos da instituição ao qual foi desenvolvida a pesquisa.

3.4 ADAPTAÇÃO DA FERRAMENTA

A ferramenta GTT/IHI é disponibilizada em diferentes idiomas, exceto na língua portuguesa. A metodologia não impede as traduções e adaptações aos serviços de saúde. Pelo contrário, ela encoraja a adaptação coerente ao perfil e particularidades de cada estabelecimento de saúde. Desse modo, a prática da adaptação à ferramenta, principalmente no que se refere à lista de *triggers*, para o contexto da instituição de saúde, é muito comum em estudos brasileiros (CANO, ROZENFELD, 2009; GIORDANI, ROZENFELD, MARTINS, 2014; ROQUE, MELO, 2010; MORAES, FERRARI, FIGUEIREDO, et al., 2021).

Diante disso, foi realizado uma tradução livre da ferramenta pela pesquisadora, baseando-se em outros estudos já realizados sobre o tema, com posterior adaptação da lista de *triggers* proposta pelo IHI, e descritos na segunda coluna da Tabela 1 (Versão *trigger* GTT/IHI 2009), para a realidade da instituição. Os *triggers* de código M1, M2, M3, M4, M6, M8 e M9 foram mantidos de maneira integral na pesquisa. Em contrapartida, os gatilhos referentes aos códigos originais M11, M12 e M13 não apresentaram alteração no conteúdo ou na descrição. Nesses, apenas alterou-se o número do código relacionado ao *trigger*, devido inclusão do gatilho “Protamina” em M11. O medicamento protamina foi inserido na lista de *triggers*, levando em consideração a referência de atendimento da instituição em cardiologia intervencionista, pois havia a alusão de que eram frequentes os EAM relacionados a anticoagulantes em procedimentos heparinizados. Ainda, o M5 foi adaptado para aumento de creatinina acima do valor basal ou aumento de ureia. No *trigger* referente à administração de difenidramina (Benadryl®), foi incluído outros antialérgicos também padronizados na instituição, como: fexofenadina, difenidramina, prometazina ou dexclorfeniramina. O rastreador “Outros”, foi mantido em aberto, para que, durante a revisão dos registros em prontuário, na evidência de outro gatilho que pudesse apontar um possível EAM, fosse considerado, registrado e analisado como potencial sinalizador de evento ou de dano, decorrentes da terapia medicamentosa instituída (Tabela 1). Essa decisão pautou-se também na

iniciativa em levantar outros possíveis gatilhos, além dos descritos na literatura, que pudessem oportunizar outros EAM.

Tabela 1 - Relação de *triggers* do Módulo de Medicamentos do GGT-IHI, tradução livre, realizado pela pesquisadora e adaptação final para o estudo.

Código	Versão <i>trigger</i> GGT- IHI (2009)	Tradução livre	Status	Versão final para o estudo
M1	Clostridium difficile Positive Stool	Cultura positiva para Clostridium Difficile	Mantido	Cultura positiva para Clostridium Difficile
M2	Partial Thromboplastin Time (PTT) Greater than 100 Seconds	PTTa > 100 segundos	Mantido	Tempo de tromboplastina parcial (TTPA) > 100 segundos
M3	International Normalized Ratio (INR) Greater than 6	RNI > 6	Mantido	Razão normalizada internacional (RNI) > 6
M4	Glucose Less than 50 mg/dl	Glicemia < 50 mg/dl	Mantido	Glicemia < 50 mg/dl
M5	Rising BUN or Serum Creatinine Two Times (2x) over Baseline	Creatinina 2x baseline	Adaptado	Aumento de creatinina 2 vezes do valor basal (> 1,5mg/dL) ou aumento de ureia
M6	Vitamin K Administration	Administração de vitamina K (fitomenadiona)	Mantido	Administração de vitamina K (fitomenadiona)
M7	Diphenhydramine (Benadryl) Administration	Uso de Benadryl	Adaptado	Administração de Anti-histamínicos (uso de difenidramina, fexofenadina, prometazina ou dexclorfeniramina)
M8	Romazicon (Flumazenil) Administration	Uso de Lanexat (flumazenil)	Mantido	Administração de flumazenil
M9	Naloxone (Narcan) Administration	Uso de narcan	Mantido	Administração de naloxona
M10	Anti-Emetic Administration	Uso de antiemético	Adaptado	Administração de antieméticos (metoclopramida/ondasetrona)
M11*	Over-Sedation/Hypotension	Hipotensão/sedação excessiva	Adaptado	Adaptado para Administração de Protamina
M12	Abrupt Medication Stop	Suspensão abrupta de medicação	Adaptado	Adaptado para Hipotensão/sedação excessiva.
M13	Other	Outro	Adaptado	Adaptado para Retirada abrupta de medicamento
M14	-	-	Adaptado	Outros

* Para o estudo, considerando que a instituição é referência em atendimento de cardiologia intervencionista, foi incluído em M11 o medicamento Protamina.

Fonte: Elaborado e traduzido pela autora, adaptado de (GRIFFIN, RESAR, 2009).

3.5 TREINAMENTO DOS REVISORES

Para diminuir viés de estudo, principalmente no que diz respeito ao entendimento dos conceitos relacionados e dos *triggers* elencados, a revisora secundária e o revisor médico convidados foram capacitados quanto à execução da metodologia proposta, anteriormente ao início da pesquisa. O treinamento ocorreu na primeira quinzena de agosto. A pesquisadora desse estudo foi responsável pela interpretação da metodologia e capacitação dos profissionais.

A capacitação iniciou com a leitura individual do documento, seguida por encontro presencial, onde a pesquisadora do estudo apresentou a metodologia proposta, a cronologia das etapas, os conceitos e os formulários desenvolvidos para a pesquisa. Essa etapa foi fundamental para o alinhamento do entendimento de evento adverso, dano e classificação de dano, *triggers* e conhecimento da organização dos registros do prontuário físico. Ainda, nesse encontro, a pesquisadora entregou documento orientativo com o resumo e informações pertinentes à execução da metodologia, bem como para o refinamento da diferenciação entre um *trigger positivo* e um evento adverso consolidado. Foi disponibilizado aos revisores, tabela com

descrição dos locais do prontuário que podem conter os *triggers* elencados, e definição do significado de um *trigger*, para um EAM, conforme Apêndice A. Após a etapa teórica, foi realizada capacitação teórico-prática. Nesta fase, foram revisados cinco prontuários aleatórios, seguindo os critérios de inclusão e exclusão propostos. Para a revisão dos prontuários na fase de treinamento, não houve limitação de tempo, e foram utilizados os formulários desenvolvidos durante a análise dos registros e busca por *triggers*. Nesta fase do treinamento, definiu-se a seguinte ordem de revisão dos prontuários, conforme organização dos registros na instituição:

- Laudos de exames laboratoriais;
- Prescrição de medicamentos (Na instituição, a confirmação da administração de medicamentos ocorre na prescrição física, através de registro manual);
- Resumo da alta (observadas especificidades da avaliação, condição clínica e tratamento durante a internação hospitalar);
- Registros de procedimentos cirúrgicos/intervencionistas e anestésicos;
- Registros de admissão hospitalar;
- Evoluções médicas e de enfermagem;
- Se restar tempo, quaisquer outras partes do prontuário físico que sejam pertinentes à pesquisa.

Após a apresentação e aplicação prática, foram esclarecidas dúvidas e apresentado cronograma para revisão dos prontuários da amostra.

3.6 PROCESSO DE REVISÃO DOS REGISTROS E APLICAÇÃO DA FERRAMENTA ADAPTADA

Conforme recomendação do IHI, o processo de revisão dos registros e validação dos EAM foi constituído por 3 profissionais, com as seguintes atribuições:

- **Revisores primários:** Constituído por duas farmacêuticas, que atuam na instituição há mais de dois anos, e que estão familiarizadas com os processos internos relacionados à assistência e cadeia medicamentosa. Ambas revisaram todos os prontuários randomizados, conforme cronograma estabelecido, de maneira independente, para identificação de *triggers* e definição da presença de EAM, bem como classificação do

dano, da causalidade (Algoritmo de Naranjo¹), e da origem do evento (se comunitário ou hospitalar);

- **Revisor secundário:** Conforme recomendação da ferramenta, foi convidado a participar da pesquisa um profissional médico, que não participou da etapa de revisão dos prontuários e identificação de *triggers* e EAM. Sua atribuição foi a de validar o consenso entre as revisoras primárias, no que diz respeito à identificação de um EAM, e oferecer suporte técnico-científico para discussão e esclarecimento de dúvidas.

Para a execução dessa pesquisa, foi convidada uma profissional farmacêutica, com experiência prévia em farmacovigilância, e mais de cinco anos de atuação na instituição local da pesquisa, para atuar como revisora primária, juntamente à pesquisadora deste estudo, e um profissional médico, intensivista, com experiência prévia em revisão de prontuários e registros médicos, para validar as informações encontradas pelas revisoras. Ambos os profissionais concordaram em participar e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice E). Para a identificação dos dados, a pesquisadora desse estudo foi tratada como “REVISORA A”, e a avaliadora convidada como “REVISORA B”.

A fase de revisão de prontuários ocorreu de 15 de setembro de 2020 até 30 de abril de 2021. As revisões dos prontuários randomizados ocorreu de forma quinzenal onde, cada quinzena foi denominada por uma sequência numérica crescente, iniciando com a semana nº 1. Ao todo, foram doze ciclos, equivalente a seis meses de coleta de dados, com um mês de pausa, devido ausência de um dos pesquisadores, sem prejuízo ao andamento da pesquisa.

De modo geral, a revisão de prontuários foi dividida em 3 fases, conforme recomendações do GTT/IHI. São elas:

- **FASE 1:** constituiu-se pela análise dos prontuários pelas revisoras primárias. Nesta etapa, a cada quinze dias, as revisoras analisaram, de forma independente, sem compartilhamento de informações, os mesmos dez prontuários randomizados. Quando um *trigger* era identificado, buscava-se evidências da ocorrência de um EAM relacionado ao gatilho, nos registros de prontuário. Se a revisora julgasse que havia sido identificado um EAM, realizava o registro das informações no Formulário 02 – Análise inicial (Apêndice C). Ainda, para todo EAM identificado, registrou-se também o tipo do evento encontrado, o grau de dano,

¹ Algoritmo de Naranjo: classifica a probabilidade de um efeito ser decorrente do uso do medicamento, através da aplicação de perguntas relacionadas ao uso prévio da medicação, existência de causas alternativas para a reação, concentração sanguínea da substância e associação temporal referente ao aparecimento do evento (pág. 38 e 39).

a origem do evento (se comunitário ou hospitalar) e a classificação de causalidade. Para essa fase, foi preconizado o tempo de vinte minutos por prontuário, de acordo com as orientações do GTT/IHI. O tempo limite de revisão aplicou-se a todos os prontuários, independente do período de internação. Segundo o documento que norteia a execução da ferramenta, a limitação de tempo foi estipulada durante a fase de teste da metodologia, na intenção de diminuir viés de seleção, pois há uma tendência na preferência de análise de prontuários de pacientes com menor tempo de internação, por serem reduzidos em quantidade de registros, e por serem mais práticos. O GTT/IHI possui 6 módulos de *triggers* para serem aplicados em diferentes linhas de cuidados. Apesar de, neste estudo, ter sido aplicado apenas o módulo referente a EAM, optou-se por manter o limite de tempo de revisão em vinte minutos, uma vez que, este estudo foi o primeiro contato das revisoras com a aplicação da ferramenta. Entretanto, nos casos em que todo o prontuário já havia sido revisado antes do término do tempo estipulado, era autorizada a finalização da conferência. O horário de início e fim da revisão de cada prontuário, foi registrado no “Formulário 02 – Análise Inicial”, para que fosse possível mensurar o tempo dispendido para execução da metodologia. Ainda, a sala destinada à revisão dos registros possuía relógio de parede, utilizado para controle do tempo. Além da busca por *triggers* e EAM, foram também coletados dados demográficos e informações clínicas, como: sexo, idade, data de admissão e alta hospitalar, setor de internação, motivo da internação, comorbidades, desfecho, alergia à medicamentos, medicamentos de uso prévio à internação e cuidados envolvidos. Diante disso, a pesquisadora do estudo foi responsável pela coleta dessas informações e preenchimento do “Formulário 01 – Dados gerais” (Apêndice B). Cada formulário correspondeu a um número de atendimento/paciente.

- **FASE 2:** A segunda fase correspondeu à reunião de consenso entre as revisoras primárias, realizada sempre ao término do ciclo de quinze dias de revisão dos dez prontuários. Nesta fase, as profissionais compartilharam os registros realizados, e estabeleceram um consenso sobre quais situações eram considerados um EAM, e qual a classificação de gravidade e causalidade correspondente. Os resultados desse consenso, foram registrados no “Formulário 03 – Formulário de resumo de eventos adversos à medicamentos” (Apêndice D), para serem validados pelo revisor médico. Para cada ciclo, ou quinzena, um Formulário 03 foi preenchido.

- **FASE 3:** A terceira e última fase foi referente à validação dos registros pelo profissional médico, através da análise do “Formulário 03 - Formulário de resumo de eventos adversos à medicamentos”. Para isso, todos os prontuários físicos, bem como os registros eletrônicos, permaneceram disponíveis ao profissional, com intuito de sanar dúvidas ou buscar

maiores esclarecimentos. Além de legitimar ou descartar a ocorrência de EAM, o revisor secundário também realizou a validação da classificação de dano registrada, após o consenso entre as revisoras primárias.

Para isso, a pesquisadora do estudo foi responsável por randomizar a lista de prontuários para análise, quinzenalmente, e solicitar os registros ao SAME da instituição.

Apesar do prazo estabelecido para a execução da revisão dos prontuários, pelas revisoras primárias, foi permitido o acréscimo de tempo, como exceção, para os casos de prontuários com internações muito longas, ou que o manuseio destes fosse fisicamente dificultado, pelo tamanho ou pela desordem nos registros, ou ainda por interesse da revisora em continuar com a busca por *triggers*, caso julgasse necessário. Ainda em relação à segunda fase, o revisor médico esteve à disposição para quando fosse necessário esclarecer dúvidas durante a revisão de prontuários.

Conforme descrito acima, ao formulário 02, foram incluídas as informações referentes à localização da ocorrência do EAM (se hospitalar ou comunitário), relação de causalidade, obtida através da aplicação do Algoritmo de Naranjo e a gravidade do EAM. A classificação de gravidade seguiu às orientações da ferramenta e, portanto, foi aplicado o índice NCC MERP para grau de dano.

Ainda, foi também preenchido pela pesquisadora deste estudo, o formulário 01 (Apêndice B) para coleta das variáveis: sexo, idade, unidade de internação, data de admissão e alta hospitalar, motivo de internação, alergia, medicamentos de uso domiciliar, desfecho e cuidados envolvidos. Para análise de medicamentos de uso prévio, foi considerada a definição da OMS para polimedicação: “*uso rotineiro de quatro ou mais medicamentos simultâneos por um paciente, sejam eles prescritos, isentos de prescrição ou outros medicamentos tradicionais*” (MASNOON, SHAKIB, KALISCH-ELLETT, et al., 2017).

Através de relatório, obtido a partir do sistema TasyRel®, foi mensurada a quantidade de medicamentos e de doses utilizadas por paciente, durante a internação hospitalar, bem como o custo total da internação.

Os formulários utilizados na pesquisa foram adaptados e desenvolvidos pela pesquisadora, a partir do modelo disponibilizado pelo GTT/IHI (GRIFFIN, RESAR, 2009).

3.7 AVALIAÇÃO DE CONCORDÂNCIA ENTRE REVISORES

Para avaliar a reprodutibilidade da ferramenta, e analisar a variabilidade interobservador, foi calculado o nível de concordância entre os dois revisores primários, através do coeficiente Kappa. O Teste Kappa trata-se de um método estatístico que avalia o nível de concordância entre dois conjuntos de dados, ou seja, o desempenho entre revisora A e revisora B. Para isso, a concordância por Kappa foi mensurada em três cenários:

- Avaliação da concordância na identificação de EAM: Considerado concordante quando ambos os revisores identificaram ao menos um evento adverso na internação, ou quando ambos não identificaram nenhum evento adverso;
- Concordância na identificação do EAM: Concordante quando as duas revisoras identificaram o mesmo EAM, na mesma internação;
- Concordância da gravidade: Concordante quando as revisoras, nos EAM identificados por ambas, classificaram a mesma categoria de dano, conforme denominação estabelecida pelo NCC MERP.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados conforme estatística descritiva, para obtenção das frequências absoluta e relativa para as variáveis qualitativas. Uma vez que as variáveis quantitativas não apresentaram distribuição normal (teste de Shapiro-Wilk, $p > 0,05$), os resultados foram representados por mediana e desvio quartílico (DQ).

Para comparar as variáveis do estudo com a presença de EAM, nas variáveis categóricas, foi realizado o Teste Qui-quadrado de independência e o Teste Exato de Fisher, para frequências marginais (esperadas) menores que 5. Como as variáveis quantitativas apresentaram distribuição assimétrica, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi de 5%, desta forma, um valor de $p < 0,05$, foi considerado significativo.

Para avaliar potenciais fatores de risco que podem levar a ocorrência de EAM (variável dependente), as variáveis independentes foram submetidas à regressão logística simples. Adotou-se significância de 5% ($p < 0,05$) para permanência das variáveis no modelo, utilizando-se o método *stepwise backward*: LR.

Ainda, foi realizada análise conforme sugerida pela metodologia do "*Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events*", através do estabelecimento da frequência de pacientes com eventos adversos a medicamentos (número de pacientes com ao menos um EAM dividido pelo número de pacientes que compõem a amostra, multiplicados por 100), taxa de eventos adversos a medicamentos por 1.000 pacientes-dia (número de EAM divididos pela soma dos dias de internação de todos os pacientes da amostra, multiplicados por 1000) e frequência de eventos adversos por 100 admissões (número de EAM identificados dividido pelo número de pacientes que compõem a amostra, multiplicado por 100) (GRIFFIN, RESAR, 2009).

Para avaliar o grau de concordância entre as revisoras primárias, foi utilizado o Teste de Kappa. Para interpretação do coeficiente Kappa, será considerado o proposto por Landis e Koch (1977). Assim, para os resultados pertencente à faixa de 0,80 a 1,00, considerou-se perfeita concordância, de 0,60 a 0,79 concordância substancial, moderada para valores compreendidos entre 0,40 a 0,59, regulares para 0,20 a 0,39, resultados discretos se 0 a 0,19 e, se resultados menores que zero, concordância pobre interobservadores. A análise de concordância foi realizada no GraphPad Prisma - *Quick calcs* (ferramenta online) (LANDIS, KOCH, 1977).

Para as análises descritivas e organização dos dados de pesquisa, foi utilizado o programa Microsoft Excel®, e para as análises estatísticas foram utilizados os softwares GraphPad Prism 8.4 e SPSS Statistics versão 28.0.0.0 (190).

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) para apreciação ética, com aprovação no dia 04/04/2020, sob número de CAAE: 24724619.0.0000.012. Ainda, o estudo foi autorizado pela Gerência Acadêmica da instituição de saúde.

Durante a pesquisa, foram levantadas informações relacionadas à eventos adversos à medicamentos, e características clínicas e epidemiológicas dos pacientes que compuseram a amostra, através da revisão de prontuário médico, não sendo realizado contato direto com indivíduos, assim como não houve contato com materiais biológicos ou laboratoriais. Diante disso, e como resposta ao objetivo geral da pesquisa, os dados foram tratados e analisados de forma conjunta, tendo as identificações dos pacientes anonimizadas, impossibilitando a identificação dos indivíduos.

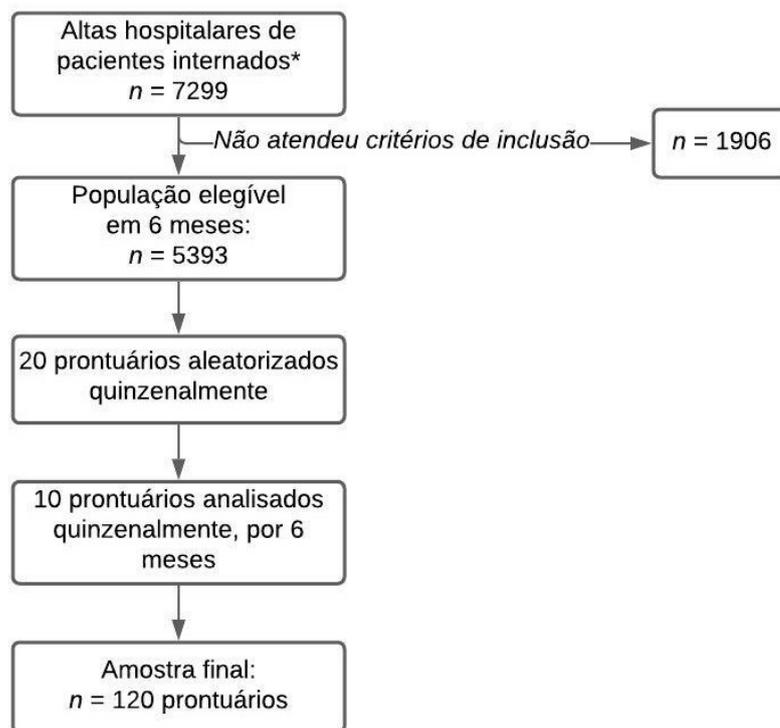
Os profissionais convidados a participar da aplicação dessa ferramenta assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme Apêndice E, concordando em participar do levantamento dos dados e de todas as análises relacionadas à pesquisa.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

O estudo foi realizado através da análise de prontuários de pacientes em alta hospitalar, no período de 16 de julho de 2020 a 15 de janeiro de 2021. Ao todo, 5393 prontuários constituíram a população da amostra ao longo dos seis meses de randomização. Foram excluídas da amostra 1906 prontuários com internação menor que 24 horas. Todos os prontuários randomizados no período foram de pacientes adultos, uma vez que a instituição não possui leitos de internação pediátrica (Figura 5).

Figura 5 - População de estudo e seleção da amostra.



*Período: 16 de julho de 2020 a 15 de janeiro de 2021.

Fonte: Elaborado pela autora.

A Tabela 2 descreve as frequências e comparação geral da amostra, bem como quanto à presença ou não de EAM, e o valor de p resultante dos testes de associação, para as variáveis: sexo, idade (anos), tempo de internação (dias), comorbidades, hábitos, medicamentos de uso

prévio, alergia, motivo e setor de internação, tipo de internação, quantidade de cuidados envolvidos, quantidade de medicamentos utilizados na internação, quantidade de doses de medicamentos administradas, custo da internação e desfecho.

Tabela 2 - Variáveis clínicas e demográficas associadas a presença de EAM.

Variáveis clínicas e demográficas	EAM			p ^(*)
	Total n = 120	Com EAM n = 36	Sem EAM n = 84	
Sexo				
Masculino	66 (55,0%)	22 (61,1%)	44 (52,4%)	0,3784*
Feminino	54 (45,0%)	14 (38,9%)	40 (47,6%)	
Idade (anos) †				
Mediana ± DQ	62 ± 11,5	58 ± 9,5	65 ± 11,13	0,1380 [‡]
Amplitude	20 - 94	20 - 92	25 - 94	
Tempo de internação (dias) †				
Mediana ± DQ	5 ± 2,5	8 ± 4,75	5 ± 2	0,0003 [‡]
Comorbidades				
Ausente	27 (22,5%)	5 (13,9%)	22 (26,2%)	0,1392*
Presente	93 (77,5%)	31 (86,1%)	62 (73,8%)	
Hábitos				
Tabagismo ativo	10 (8,3%)	2 (5,6%)	8 (9,5%)	0,7214 [§]
Alcoolismo ativo	2 (1,7%)	0 (0%)	2 (2,4%)	> 0,9999 [§]
Medicamentos de uso prévio				
Não utiliza	39 (32,5%)	6 (16,7%)	33 (39,3%)	0,0153*
Até 3 medicamentos	27 (22,5%)	9 (25%)	18 (21,4%)	0,6010*
≥ 4 medicamentos (**)	43 (35,8%)	17 (47,2%)	26 (31,0%)	0,0597*
Não relatado	11 (9,2%)	4 (11,1%)	7 (8,3%)	-
Alergia conhecida à medicamento				
Sim	10 (8,3%)	6 (16,7%)	4 (4,8%)	0,0640 [§]
Motivo da internação (***)				
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	21 (17,5%)	9 (25,0%)	12 (14,3%)	0,1569*
Neoplasias (tumores)	3 (2,5%)	-	3 (3,6%)	0,5531 [§]
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários	2 (1,7%)	1 (2,8%)	1 (1,2%)	0,5118 [§]
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	5 (4,2%)	3 (8,3%)	2 (2,4%)	0,1585 [§]
Doenças do sistema nervoso	4 (3,3%)	2 (5,5%)	2 (2,4%)	0,5824 [§]
Doenças do ouvido e da apófise mastoide	1 (0,8%)	1 (2,8%)	-	0,3000 [§]
Doenças do aparelho circulatório	42 (35,0%)	8 (22,2%)	34 (40,5%)	0,0547*
Doenças do aparelho respiratório	7 (5,8%)	3 (8,3%)	4 (4,8%)	0,4271 [§]
Doenças do aparelho digestivo	8 (6,7%)	2 (5,6%)	6 (7,1%)	>0,9999 [§]
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	1 (0,8%)	1 (2,8%)	-	0,3000 [§]
Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	2 (1,7%)	1 (2,8%)	1 (1,2%)	0,5118 [§]
Doenças do aparelho geniturinário	3 (2,5%)	1 (2,8%)	2 (2,4%)	>0,9999 [§]
Gravidez, parto e puerpério	3 (2,5%)	-	3 (3,6%)	0,5531 [§]
Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte	4 (3,3%)	1 (2,8%)	3 (3,6%)	>0,9999 [§]
Lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas	11 (9,2%)	2 (5,5%)	9 (10,7%)	0,5020 [§]
Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde	3 (2,5%)	1 (2,8%)	2 (2,4%)	>0,9999 [§]
Tipo de internação				
Clínica	89 (74,2%)	31 (86,1%)	58 (69,1%)	0,0504*
Cirúrgica	31 (25,8%)	5 (13,9%)	26 (30,9%)	
Setor de internação				
Unidade de terapia intensiva	17 (14,2%)	9 (25,0%)	8 (9,5%)	0,0259*
Enfermaria	103 (85,3%)	27 (75,0%)	76 (90,5%)	

Quantidade de cuidados envolvidos †				
Mediana ± DQ	2 ± 0,5	2 ± 0	1 ± 0,5	0,0004 [‡]
Quantidade de medicamentos utilizados na internação †				
Mediana ± DQ	24,5 ± 9,25	35 ± 13,12	22 ± 7,87	0,00001 [‡]
Quantidade de doses de medicamentos utilizados na internação †				
Mediana ± DQ	197,5 ± 204,65	453,5 ± 455,75	141 ± 118,5	0,00001 [‡]
Custo da internação (em reais) †				
Mediana ± DQ	3426,2 ± 4182,5	6220 ± 8651	2905 ± 2780,50	0,0071 [‡]
Desfecho				
Alta melhorada/Transferência para outro hospital	109 (90,8%)	31 (86,1%)	78 (92,9%)	0,2406 [*]
Óbito	11 (9,2%)	5 (13,9%)	6 (7,1%)	

(*) p: Valor-p do Teste. Se $p < 0,05$ tem-se associação significativa.

† Mediana ± desvio quartílico (Q3 - Q1/2).

*Teste Qui-quadrado para variáveis categóricas.

§Teste exato de Fisher (quando $n < 5$) para variáveis categóricas.

‡Teste de Mann-Whitney para amostras quantitativas independentes.

(**) Segundo a OMS, o conceito "Polifarmácia" consiste em: "uso rotineiro de quatro ou mais medicamentos simultâneos por um paciente, sejam eles prescritos, isentos de prescrição ou outros medicamentos tradicionais".

(***) De acordo com os capítulos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10).

Conforme recomendações da ferramenta GTT/IHI, foram randomizados 20 prontuários, sendo 10 excedentes para substituição pelo SAME, caso fosse necessário, para análise pelas revisoras, em periodicidade quinzenal. Ao final de seis meses, 120 prontuários foram analisados, com uma quantidade equilibrada de pacientes de sexo masculino e feminino. Da amostra, 56% dos pacientes eram idosos (≥ 60 anos). Em relação aos hábitos prévios à internação, 8% dos pacientes eram tabagistas ativos, e aproximadamente 2% consumiam bebidas alcoólicas constantemente. Na admissão hospitalar, 8% dos pacientes referiram alergia à medicamentos. As alergias relatadas corresponderam a: contraste radiológico (33,3%), tramadol (33,3%), dipirona (16,7%) e rifamicina (16,7%). Cerca de 77,5% dos pacientes possuíam ao menos uma comorbidade relatada na admissão, onde 18% dos pacientes possuíam mais de três diagnósticos de doença prévios. As comorbidades mais prevalentes, na amostra analisada, foram: Hipertensão arterial sistêmica (45%), diabetes mellitus (21,7%), dislipidemia (13,3%) e hipotireoidismo (7,5%) (Tabela 2).

Referente aos diagnósticos que provocaram a internação dos pacientes, as Doenças do aparelho circulatório (35%), algumas doenças infecciosas e parasitárias (17,5%), lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas (9,2%), Doenças do aparelho digestivo (6,7%), doenças do aparelho respiratório (5,8%), doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (4,2%), sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte (3,3%), doenças do sistema nervoso (3,3%) corresponderam a 85% das admissões hospitalares. Em relação às doenças do aparelho circulatório, destaca-se o Acidente Vascular Cerebral (AVC), correspondente a 33% do total da

categoria. Ainda, apesar de não ser o foco da pesquisa, é importante mencionar que 13% das internações foram decorrentes de pacientes com pneumonia viral, causada por COVID -19. Destes pacientes, 37,5% sofreram ao menos um EAM ($p > 0,5600$). No geral, 74,2% das internações foram para manejo de doenças clínicas, e o restante para realização de procedimento cirúrgico (25,8%) (Tabela 2).

Em relação aos medicamentos de uso domiciliar, 35,8% dos pacientes são polimedicados, ou seja, utilizam 4 ou mais medicamentos de uso crônico, de acordo com definição da OMS (MASNOON, SHAKIB, KALISCH-ELLETT, et al., 2017). Em contrapartida, 32,5% dos pacientes referiram não fazer uso de medicamentos contínuos, com associação significativa entre os grupos COM e SEM EAM ($p = 0,0153$), e 22,5% utilizavam até 3 diferentes tipos de medicamentos em domicílio, conforme relatos em evolução da equipe multiprofissional. Em 9,2% dos pacientes havia evidências de uso crônico previamente à internação, porém sem descrição dos medicamentos utilizados. Devido a omissão dessa informação, para essa classificação, não foram realizados testes de associação (Tabela 2).

A maioria das internações foram em enfermaria, correspondendo a 85,3% da amostra, seguido por internações em unidade de terapia intensiva (14,2%). A média geral do tempo de permanência foi de 7,5 dias (IC 95% 6,34 - 8,66), com desvio padrão de 6,5 dias, e mediana de 5 dias (DQ = 2,5 dias). O tempo mínimo de internação foi de 2 dias e o máximo de 33 dias. Houve associação significativa ($p = 0,0003$) no tempo de internação entre pacientes que vivenciaram um EAM e aqueles que não sofreram um evento, com dias de estadia mais curtos para o segundo grupo (8 e 5 dias, respectivamente). Em relação ao desfecho, 90,8% dos pacientes receberam alta hospitalar melhorada ou transferência inter-hospitalar e 9,2% evoluíram a óbito. O valor médio do custo total de internação, dos pacientes que compuseram a amostra, foi de R\$ 9284,13 (IC 95% R\$ 5441,35 - 13126,92), e mediana de R\$ 3.426,2, apresentando associação significativa ($p = 0,0071$), quando comparados os grupos de pacientes COM EAM e SEM EAM (Tabela 2).

A mediana referente aos diferentes cuidados prestados durante a internação, foi de 2 tipos de especialidades por paciente (IC 95% 1,87 - 2,41). A clínica médica esteve presente em 35% das internações, seguida por cardiologia clínica em 20% das internações. Na sequência, 18,3% dos pacientes receberam cuidados da neurologia clínica e 10,8% da neurocirurgia. A cirurgia geral prestou atendimento a 13,3% dos pacientes. A cirurgia vascular, cuidados paliativos, pneumologia clínica, urologia e cirurgia cardiovascular prestaram assistência em 13,3%, 8,3%, 9,2%, 1,6%, 0,3% dos pacientes, respectivamente. A opção “Outros”, referente

aos cuidados envolvidos, presente no Formulário 01, foi assinalada em 41,7% dos pacientes, e referiram-se a: terapia intensiva (46%), nefrologia (22%), cardiologia intervencionista (10%), infectologia (10%), obstetrícia (6%), coloproctologia/oncocoloproctologia (4%) e otorrinolaringologia (2%). Ao todo, 42,5% dos pacientes receberam assistência de apenas uma especialidade durante o período de internação, 41,7% de duas especialidades concomitantes, 14,2% de 3 especialidades médicas, 0,83% e 0,83% dos pacientes que foram atendidos por 4 e 5 equipes, respectivamente, de especialidades diferentes, atuando de maneira concomitante durante a permanência hospitalar. A comparação referente a quantidade de cuidados prestados entre os grupos de pacientes “COM EAM” e “SEM EAM”, demonstrou associação significativa, com mediana de 2 e 1 especialidades por paciente, respectivamente ($p = 0,0004$). A classificação dos tipos de cuidados associados à internação, foram categorizadas no formato dicotômico, para a realização da regressão logística binária simples (Tabela 2).

A mediana de medicamentos utilizados durante a internação hospitalar foi de 24,5 diferentes tipos de fármacos. Ainda, a mediana de doses de medicamentos administradas, foi de 197,5 considerando o total de doses administradas. Foi encontrada associação significativa quando comparados os dois grupos de estudo, onde a mediana do grupo “Com EAM” foi de 35 medicamentos e 453,5 doses de medicamentos, enquanto para o grupo “Sem EAM”, encontrou-se mediana de 22 medicamentos e 141 doses administradas ($p = 0,00001$) (Tabela 2).

4.2 TRIGGERS E EVENTOS ADVERSOS À MEDICAMENTOS IDENTIFICADOS

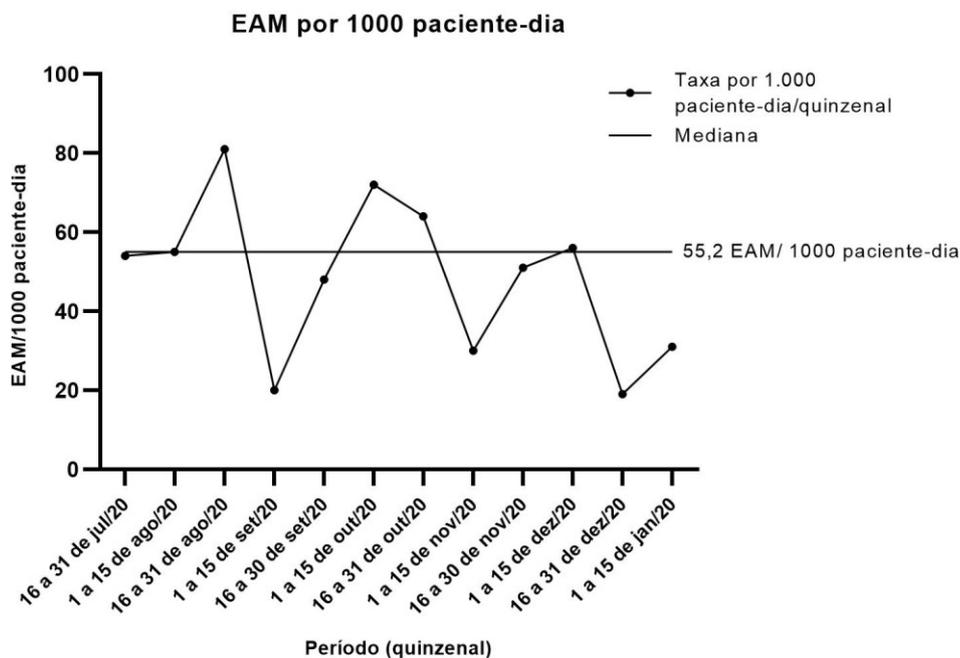
As revisoras primárias identificaram 54 possíveis EAM, entretanto apenas 43 (79,6%) foram validados pelo revisor médico. Neste estudo, os EAM foram identificados em 36 internações, onde 7 pacientes sofreram mais de um EAM, e 2 pacientes que foram admitidos em devida condição clínica causada por um EAM, durante o período de internação hospitalar, foram acometidos por um segundo evento. O tempo médio empregado para revisão dos 120 prontuários, foi de 13 minutos e 47 segundos para a revisora pesquisadora deste estudo, e de 17 minutos para a revisora primária convidada ($p = 0,0827$).

Na amostra analisada, referente a 120 prontuários com alta hospitalar, no período de 16 de julho de 2020 a 15 de janeiro, a frequência estabelecida para a ocorrência de EAM foi de 35,8% por 100 admissões (43/120). Destes, 5 EAM (11,6%) foram responsáveis pela admissão hospitalar dos pacientes (5/120), enquanto o restante dos EAM identificados (83,4%) ocorreram

durante o período de internação. Ainda, encontraram-se as seguintes taxas: 27,5% (33/120) das internações com ao menos um EAM ocorrido intra-hospitalar, e 30% (36/120) de internação com EAM, incluindo os ocorridos pré-admissão hospitalar e os decorrentes da assistência hospitalar, e 47,8 eventos adversos por 1.000 pacientes/dia, considerando o total de EAM, e 42,2 eventos adversos por 1.000 paciente-dia, quando considerado os EAM intra-hospitalares.

As Figuras 6 e 7 representam a distribuição dos EAM identificados ao longo do estudo, por 1.000 pacientes/dia e por 100 admissões. Para os cálculos considerou-se amostra quinzenal de 10 prontuários (20 prontuários/mês), e tempo total de hospitalização (em dias) dos pacientes que constituíram a amostra de 931 dias, e o número total de EAM identificados, incluindo os EAM comunitários. Nos seis meses em que foram realizadas as análises retrospectivas em prontuários, houve apenas variações de causa comum, uma vez que objetivou apenas a medição dos dados, sem a execução de intervenções de melhoria. A média por 1000 paciente-dia foi de 49 EAM, e mediana de 55,2 EAM. Para os cálculos de EAM por 100 admissões, encontrou-se média de 36 EAM, e mediana de 40 EAM.

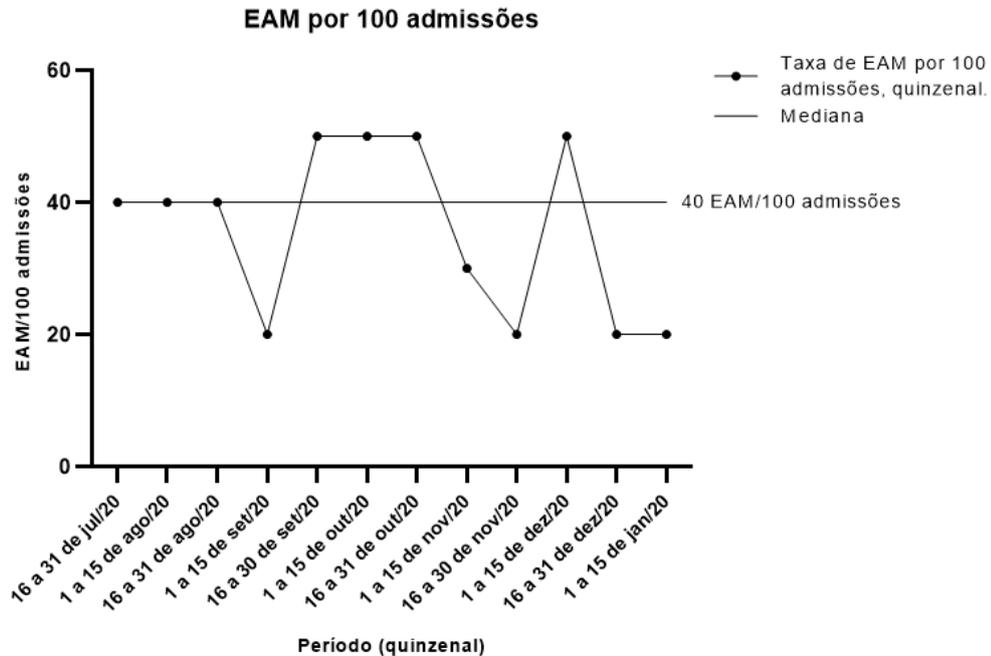
Figura 6 - Representação gráfica dos EAM identificados por 1000 paciente-dia, referente ao período de 16 de julho de 2020 a 15 de janeiro de 2021.



* Paciente-dia: Unidade de medida que representa a assistência prestada a um paciente internado, durante um dia de atendimento hospitalar.

Fonte: Elaborado pela autora, extraído do banco de dados desta pesquisa.

Figura 7 - Representação gráfica dos EAM identificados por 100 admissões, referente ao período de 16 de julho de 2020 a 15 de janeiro de 2021.



Fonte: Elaborado pela autora, extraído do banco de dados desta pesquisa.

Na revisão retrospectiva dos 120 prontuários que constituíram a amostra, foram identificados 79 *triggers*, distribuídos em 51 prontuários, que confirmaram 43 EAM, onde 8 EAM foram identificados por 2 rastreadores.

O trigger mais frequentemente encontrado foi o *M10 – Administração de Antieméticos (metoclopramida/Ondasetrona)*, que possibilitou a identificação de EAM em 6 situações, mas que obteve o segundo menor resultado de Valor Preditivo Positivo (VPP), resultando em 40% de confirmações de EAM. Na sequência, os rastreadores pelas revisoras foi o *M5 - Aumento de creatinina 2 vezes do valor basal (> 1,5mg/dL) ou aumento de ureia*, que confirmou a presença de um EAM em 61,5% das vezes em que foi identificado, e *M12 - Retirada abrupta de medicamento*, que foi identificado em 13 prontuários, com VPP de 84,5%. Nenhum dos rastreadores da lista pré-definida apresentou VPP de 100%. Os rastreadores *M1 - Cultura positiva Clostridium Difficile*, *M2 - Tempo de protrombina (PTT) > 100 segundos*, *M8 - Administração de flumazenil*, *M3 e M11 - Administração de protamina* não foram identificados nos 120 prontuários analisados (Tabela 3).

Tabela 3 - Lista de *triggers*, ou rastreadores, utilizados no estudo, quantidade de vezes em que foram identificados e o respectivo Valor Preditivo Positivo (VPP).

Código	Lista de rastreadores	Triggers positivos (n=120)	Confirmação de EAM	VPP* (%)
M1	Cultura positiva <i>Clostridium Difficile</i>	0	0	-
M2	Tempo de protrombina (PTT) > 100 segundos	0	0	-
M3	Razão normalizada internacional (INR) > 6	1	0	0
M4	Glicose sérica ou capilar < 50 mg/dL	7	6	85,7
M5	Aumento de creatinina 2 vezes do valor basal (> 1,5mg/dL) ou aumento de ureia	13	8	61,5
M6	Administração de Vitamina K (fitomenadiona) IM/IV	3	1	33,3
M7	Administração de anti-histamínicos (Difenidramina, fexofenadina, prometazina)	7	3	42,9
M8	Administração de flumazenil	0	0	-
M9	Administração de naloxona	2	1	50
M10	Administração de antieméticos (metoclopramida/ Ondasetrona)	15	6	40
M11	Administração de protamina	0	0	-
M12	Retirada abrupta de algum medicamento	13	11	84,6
M13	Excesso de sedação/hipotensão	7	5	71,4
M14	Outros**	11	10	90,9
<i>TOTAL</i>		<i>79</i>	<i>51</i>	

*Valor Preditivo Positivo: O VPP foi calculado dividindo o número de vezes que o gatilho levou à identificação de um EAM pelo número total de vezes que o gatilho foi identificado.

IV: Intravenoso; IM: Intramuscular.

** Refere-se a outras condições clínicas identificadas, que poderiam indicar ou indicaram a ocorrência de EAM. São elas: uso de ácido tranexâmico, melena, hiponatremia sintomática, retenção urinária, hiperglicemia, INR <1,5, duplicidade de medicação, constipação, hipertensão e plaquetopenia.

Fonte: Elaborado pela autora, extraído do banco de dados desta pesquisa.

O rastreador *M14 – Outros* foi assinalado 11 vezes pelas revisoras, e identificaram: Administração de ácido tranexâmico, melena, hiponatremia sintomática, retenção urinária, hiperglicemia, INR <1,5, duplicidade de medicação, constipação, pico hipertensivo e plaquetopenia. Todos confirmaram a presença de um EAM, com exceção do *trigger* “duplicidade de medicação”, em que foi evidenciada a administração duplicada de alprazolam ao paciente, uma realizada pelo acompanhante e outra, pela equipe de enfermagem. Este, foi descartado como EAM pelo revisor médico, por não ter sido identificado dano decorrente da falha de administração do fármaco (Tabela 4).

Tabela 4 - Lista de *triggers*, ou rastreadores, preenchidos em M14 – Outros, quantidade de vezes em que foram identificados e o respectivo Valor Preditivo Positivo (VPP).

Outros	Triggers positivos (n=120)	Confirmação EAM	VPP* (%)
Ácido tranexâmico	1	1	100
Melena	1	1	100
Hiponatremia sintomática	1	1	100
Retenção urinária	1	1	100
Hiperglicemia	2	2	100
INR < 1,5	1	1	100
Duplicidade de medicação	1	0	0
Constipação	1	1	100
Hipertensão	1	1	100
Plaquetopenia	1	1	100
<i>TOTAL</i>	11	10	

* Valor Preditivo Positivo.

Fonte: Elaborado pela autora, extraído do banco de dados desta pesquisa.

Conforme classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), o grupo anatômico mais frequentemente envolvido com EAM foi referente aos fármacos do Sistema Nervoso (32,6%). Os Subgrupos terapêuticos, do Grupo Sistema Nervoso, com fármacos relacionados a EAM nesse estudo, foram: anestésicos (6,5%), analgésicos (17,4%), antiepiléticos (4,3%) e psicodélicos (4,3%). Os medicamentos representantes dessa classe, foram: propofol, fentanil, morfina, tramadol, fenitoína, carbamazepina, midazolam e diazepam. Em contrapartida, referente ao subgrupo terapêutico, os analgésicos foram os mais relacionados aos EAM identificados nesse estudo (17,4%). Para esse grupo, os medicamentos que causaram um evento foram morfina e tramadol. Na sequência, os subgrupos terapêuticos mais prevalentes foram os medicamentos utilizados na diabetes (13%) e antibacterianos para uso sistêmico (13%).

Em três eventos, o médico revisor atribuiu o dano à associação de dois fármacos, administrados concomitantemente ou sequencialmente. As associações de fármacos foram entre: clopidogrel e ácido acetilsalicílico, fentanil e midazolam e dexametasona e hidrocortisona. Houve um EAM (2,1%) decorrente da utilização de fitoterápico (chá verde), que contribuiu para a internação de um paciente. Nesse caso, houve interação entre a substância a base de plantas com o medicamento de uso contínuo, varfarina (Tabela 5).

Tabela 5 - Frequência dos medicamentos relacionados a um evento adverso, categorizados conforme primeiro e segundo nível da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC).

<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> (ATC)*	n	%	Medicamentos/fitoterápicos relacionados aos EAM**
A - Aparelho digestivo e metabolismo			
A10 - Medicamentos usados na diabetes	6	13,0	Insulina NPH e regular.
B - Sangue e Órgãos Hematopoiéticos			
B01 - Medicamentos antitrombóticos	5	10,9	Clopidogrel, varfarina, ácido acetilsalicílico (AAS).
C - Sistema cardiovascular			
C01 - Terapia cardíaca	2	4,3	Amiodarona e mononitrato de isossorbida.
C07 - Agentes beta-bloqueadores	2	4,3	Carvedilol e metoprolol.
H - Fármacos hormonais sistêmicos, exceto: Hormônios sexuais e insulinas			
H02 - Corticosteróides para uso sistêmico	3	6,5	Metilprednisolona, dexametasona e hidrocortisona.
J - Anti-infecciosos de uso sistêmico			
J01 - Antibacterianos para uso sistêmico	6	13,0	Vancomicina, sulfadiazina, piperacilina+tazobactam, azitromicina, meropenem.
J02 - Antimicóticos para uso sistêmico	1	2,2	Anfotericina B.
J06 - Soros e imunoglobulinas	1	2,2	Timoglobulina.
M - Sistema musculo-esquelético			
M01 - Anti-inflamatórios e antirreumático	2	4,3	Ibuprofeno.
M03 - Relaxantes musculares	1	2,2	Rocurônio.
N - Sistema nervoso			
N01 - Anestésicos	3	6,5	Propofol e fentanil.
N02 - Analgésicos	8	17,4	Morfina e tramadol.
N03 - Antiepiléticos	2	4,3	Fenitoína, carbamazepina.
N05 - Psicofarmacológicos	2	4,3	Midazolam e diazepam
V - Vários			
V08 - Meios de contraste	1	2,2	Iopromida.
H - (Herbal ATC) Fitoterápicos ***	1	2,2	Chá verde.
<i>TOTAL</i>		46	100,0

**Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC): As letras maiúsculas correspondem ao grupo anatômico, e a letra maiúscula seguida por número corresponde, ao subgrupo terapêutico.

** Em três EAM houve associação entre dois fármacos, que exerceram ação sinérgica na ocorrência do dano.

*** O sistema Herbal ATC (HATC) fornece uma estrutura científica para a nomenclatura e classificação terapêutica de substâncias à base de plantas e suas combinações. Como este estudo não possui acesso a esse sistema, adotou-se a classificação "Fitoterápicos" para Chá Verde.

Fonte: Elaborado pela autora, extraído do banco de dados desta pesquisa.

Neste estudo foram identificados 5 EAM de origem extra-hospitalar, que contribuíram para a internação dos pacientes. Destes, 80% foram do sexo feminino, a média para o tempo de internação foi de 4,4 dias, enquanto para idade foi de 68,6 anos. Todos utilizavam medicamentos de uso crônico, sendo a média de 6 medicamentos por indivíduo. Além disso, 100% dos pacientes que foram admitidos devido a um EAM, receberam alta hospitalar por melhora do quadro clínico. Os medicamentos envolvidos foram: varfarina (2%), ibuprofeno (5%), carbamazepina (2%) e chá verde (2%), considerando o total de EAM identificados. Foram identificadas as alterações clínicas: Sangramento digestivo/melena/hemorragia, para os casos de pacientes em uso contínuo de anticoagulantes, Insuficiência hepática aguda e alteração da função renal, atribuídas ao uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE), hiponatremia sintomática, em decorrência da associação entre carbamazepina e lamotrigina, prescritos

ambulatorialmente, e tromboembolismo atribuído à interação medicamentosa entre ingesta de substância à base de plantas e anticoagulante de uso contínuo. Todos foram definidos como “Provável” pela classificação de Naranjo (Tabela 6).

Tabela 6 - Frequência dos medicamentos relacionados a um evento adverso, de origem extra-hospitalar, e descrição da alteração clínica.

Medicamentos relacionados	EAM	Nº de casos	%*	Naranjo
Varfarina	Sangramento digestivo/melena/hemorragia	1	2,3	Provável
Ibuprofeno	Alteração da função renal Insuficiência hepática aguda	2	4,7	Provável Provável
Carbamazepina	Hiponatremia sintomática	1	2,3	Provável
Chá verde (fitoterápico)	TEP**	1	2,3	Provável
TOTAL		5	11,7	

*Referente ao total de EAM identificados no estudo (n=43).

**TEP:Tromboembolismo.

Fonte: Elaborado pela autora, extraído do banco de dados desta pesquisa.

Nos EAM identificados nesse estudo, as alterações clínicas mais frequentemente encontradas foram Alteração da função renal (16,3%), Hipoglicemia (14%), Náusea/êmese (14%) e Hipotensão/sedação excessiva (14%). Todos os eventos relacionados à Hipotensão/sedação excessiva e Sangramento digestivo/melena/hemorragia, resultaram na classificação de Naranjo “Provável”, que se refere ao somatório final de 5 a 8 pontos. Em um dos eventos, o médico revisor atribuiu como causa para a sedação excessiva o sinergismo entre fentanil e midazolam, que estavam concomitantemente sendo infundidos. Um evento atingiu classificação “Definida”, e referiu-se à reação adversa ao medicamento *Thymoglobuline* (imunoglobulina antitimócitos humano). De modo geral, todos os EAM extra hospitalar identificados, foram classificados como “Possível”, através do Algoritmo de Naranjo, enquanto aos EAM intra-hospitalares, 2,6% foram classificados como “Definido”, 71,1% como “Provável” e 26,3% como “Possível”.

Também foram identificadas alterações relacionadas à Sangramento digestivo/melena hemorragia (9,3%), Hipoglicemia (14%), Rash cutâneo/prurido (7%), Hiperglicemia (4,7%) e Bradicardia (4,7%), com mais de um caso atribuído ao uso de medicamentos. As ocorrências relacionadas à Retenção urinária, Pico hipertensivo, Insuficiência hepática aguda, Tromboembolismo, Cefaleia persistente, Hiponatremia sintomática e constipação

corresponderam a apenas um caso por cada alteração clínica, relacionado ao uso de fármacos. Em 3 EAM (7%), o revisor médico considerou como contribuinte para a ocorrência clínica, a associação de 2 medicamentos, por uso concomitante ou sequencial (efeito cumulativo). As associações identificadas foram entre os medicamentos, clopidogrel e ácido acetilsalicílico, fentanil e midazolam e dexametasona e hidrocortisona. (Tabela 7).

Tabela 7 - Frequência dos medicamentos relacionados a um evento adverso, de origem intra e extra-hospitalar, e descrição da alteração clínica.

Manifestação clínica	Nº de casos	%	Medicamentos relacionados	Classificação de Naranjo (%)
Hipotensão/sedação excessiva	6	14,0	Fentanil*	Provável (100%)
			Midazolam*	
			Diazepam	
			Propofol	
			Morfina	
Alteração da função renal	7	16,3	Amiodarona	Possível (29%) Provável (71%)
			Vancomicina	
			Iopromida	
			Piperacilina+tazobactam	
			Anfotericina B	
Náusea/êmese	6	14,0	Meropenem	Possível (33,3%) Provável (66,7%)
			Ibuprofeno	
			Morfina	
Sangramento digestivo/melena/hemorragia	4	9,3	Tramadol	Provável (100%)
			Azitromicina	
			Clopidogrel**	
Hipoglicemia	6	14,0	AAS**	Possível (17%) Provável (83%)
			Insulina NPH	
			Insulina Regular	
Rash cutâneo/prurido	3	7,0	Varfarina	Possível (33,3%) Provável (33,3%) Definida (33,4)
			Fenitoína	
			Sulfadiazina	
Hiperglicemia	2	4,7	Timoglobulina	Possível (50%) Provável (50%)
			Metilprednisolona	
			Dexametasona***	
Bradycardia	2	4,3	Hidrocortisona***	Possível (50%) Provável (50%)
			Carvedilol	
Retenção urinária	1	2,3	Metoprolol	Provável (100%)
Pico hipertensivo	1	2,3	Morfina	Provável (100%)
Insuficiência hepática aguda	1	2,3	Rocurônio	Possível (100%)
Tromboembolismo (TEP)	1	2,3	Ibuprofeno	Provável (100%)
Cefaleia persistente	1	2,3	Chá verde	Provável (100%)
Hiponatremia sintomática	1	2,3	Mononitrato de isossorbida	Provável (100%)
Constipação	1	2,3	Carbamazepina	Provável (100%)
TOTAL	43	100	Fentanil	Possível (100%)

* Em um dos casos, efeito causado pela associação de ambos os medicamentos.

** Efeito resultante da associação entre AAS e clopidogrel.

*** Efeito resultante da utilização sequencial dos medicamentos.

Fonte: Elaborado pela autora, extraído do banco de dados desta pesquisa.

Referente à notificação ao setor de Segurança do Paciente, não foram evidenciados registros espontâneos dos EAM identificados pela metodologia de rastreador nesse estudo. Entretanto, para 10 pacientes que compuseram o escopo desta pesquisa, houve 15 notificações de eventos adversos, referentes a outros cuidados assistenciais. As mais frequentes, foram as Lesão por pressão estágio 1 e 2 (5,8% do total da amostra do estudo). Ainda, com apenas uma ocorrência para cada tipo, foram também identificados: queda com dano leve, hematoma pós procedimento invasivo, obstrução de sonda nasoenteral, flebite, lesão por dispositivo médico e perda de dispositivo invasivo, correspondendo a uma incidência de 0,83% para cada evento. Em uma internação, a qual foi identificado um EAM neste estudo, foi evidenciado notificação espontânea à Segurança do Paciente, de outros dois EAM, relacionados às etapas de prescrição e administração de medicamentos. Em uma das situações, foi prescrito e administrado novalgina em paciente conhecidamente alérgico à novalgina, com informação cadastrada em prontuário eletrônico e identificação do risco de alergia em pulseira de identificação do paciente, que apresentou manifestação alérgica. Nesta mesma internação, houve notificação referente à administração de morfina em bomba de infusão, a qual foi programada vazão de infusão 10 vezes maior do que a prescrita pelo médico. Com exceção aos dois eventos descritos acima, não foram encontradas relações diretas das manifestações clínicas, notificadas espontaneamente ao setor de Segurança do Paciente, com uso de medicamentos.

Em relação ao dano, conforme classificação estabelecida pelo NCC MERP, todos os eventos extra-hospitalares identificados neste estudo, foram categorizados com dano F (11,7%), pois causaram danos temporários e contribuíram para a admissão hospitalar. Nos EAM intra-hospitalares, foi atribuído dano categoria E para todos os eventos identificados, pois foram necessárias a realização de intervenções mínimas ou moderadas para reversão do quadro clínico. Neste estudo, não foram identificados EAM que tenham provocado óbito aos pacientes, ou eventos em que tenha sido necessária a aplicação de medidas de suporte de vida.

As variáveis coletadas neste estudo, que resultaram em $p < 0,200$ para os testes de associação, com exceção da variável referente ao custo de internação, uma vez que representa uma variável financeira, foram selecionadas para compor a análise de regressão logística

simples, para verificar se são previsoras da ocorrência de EAM. As variáveis selecionadas estão demonstradas na Tabela 8. Nessa etapa, foram consideradas candidatas a fatores as variáveis com $p < 0,100$ para inclusão no modelo múltiplo. O valor de Exp(B) representa a proporção de mudança na chance de que resultam da variação de uma unidade no previsor (no caso, ter EAM).

Encontrou-se associação significativa entre ocorrência de EAM e as seguintes variáveis: Alergia conhecida à medicamentos, tempo de internação, medicamentos de uso prévio, tipo de internação (clínica), setor de internação (enfermaria), quantidade de cuidados envolvidos, quantidade de medicamentos, quantidade de doses de medicamentos administradas, internações motivadas por doenças do aparelho circulatório, e para as especialidades cuidados de clínica médica, cuidados de terapia intensiva e cuidados de nefrologia. (Tabela 8). Estas, foram consideradas preditoras e incluídas na análise de regressão logística múltipla.

Tabela 8 - Fatores associados à ocorrência da EAM em análise univariada.

Variável	β	S.E.	Wald	p	Exp(B)	IC 95%
Idade	-0,016	0,011	2,079	0,149	0,984	0,962 - 1,006
Alergia	1,574	0,663	5,635	0,018*	4,828	1,316 - 17,711
Tempo de internação	0,125	0,037	11,395	<0,001*	1,133	1,054 - 1,219
Comorbidades	0,788	0,542	2,116	0,146	2,200	0,760 - 6,366
Medicamentos de uso prévio	1,174	0,5	5,516	0,019*	3,235	1,214 - 8,619
Motivo de internação: Algumas doenças infecciosas e parasitárias	0,693	0,495	1,958	0,162	2,000	0,758 - 5,280
Motivo de internação: Doenças do aparelho circulatório	-0,867	0,458	3,578	0,059*	0,420	0,171 - 1,032
Motivo de internação: Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	1,316	0,936	1,976	0,160	3,727	0,595 - 23,334
Tipo de internação (clínica)	1,022	0,537	3,629	0,057*	2,779	0,971 - 7,956
Setor de internação (enfermaria)	-1,153	0,535	4,641	0,031*	0,316	0,111 - 0,901
Quantidade de cuidados envolvidos	0,905	0,28	10,452	0,001*	2,472	1,428 - 4,279
Quantidade de medicamentos	0,055	0,014	15,081	<0,001*	1,057	1,028 - 1,087
Quantidade de doses de medicamentos	0,001	0,000	4,247	0,039*	1,001	1,000 - 1,001
Cuidados de clínica médica	1,259	0,417	9,109	0,003*	3,523	1,555 - 7,98
Cuidados paliativos	-1,435	1,074	1,786	0,181	0,238	0,029 - 1,953
Cuidados neurologia clínica	-0,78	0,593	1,729	0,188	0,458	0,143 - 0,146
Cuidados cardiovascular	0,88	1,021	0,744	0,388	2,412	0,326 - 17,826
Cuidados intensivos	1,326	0,463	8,202	0,004*	3,765	1,520 - 9,329
Cuidados nefrologia	1,507	0,611	6,085	0,014*	4,514	1,363 - 14,952
Cuidados infectologia	1,316	0,936	1,976	0,1600	3,727	0,595 - 23,334

Legenda: Exp(B) - Odds ratio; IC - intervalo de confiança; p - valor-p do teste de regressão logística; Exp (B) - Odds ratio (indicador da mudança nas probabilidades resultantes da alteração de uma unidade no previsor); S.E. - Erro padrão.

*Se $p < 0,100$, então variável preditora para inclusão no modelo múltiplo.

Fonte: Elaborado pela autora, extraído do banco de dados desta pesquisa.

A partir da análise univariada (simples) foi realizado análise regressão logística multivariada, para verificar se as variáveis são previsoras para ocorrência de EAM. O modelo resultante foi significativo ($X^2=44,960$, $p < 0,001$), indicando ser válido como um preditor, e explicou entre 31,2% (Coeficiente Cox e Snell $R^2 = 0,312$) e 44,3% (Coeficiente Nagelkerke $R^2 = 0,443$) das variações encontradas na variável dependente (ocorrência de EAM).

O modelo de regressão logística multivariado deste estudo, indica que algumas características clínicas dos pacientes e da internação estão associadas à ocorrência de EAM. A análise multivariada demonstrou associação significativa entre o paciente possuir alergia conhecida à medicamentos ($p = 0,025$), estar em uma internação clínica ($p = 0,009$), pela quantidade de medicamentos utilizados ($p < 0,001$), e estar assistido por especialidade de clínica médica ($p = 0,017$). A maior Odds ratio (Exp B) ocorreu para a variável referente às internações de caráter clínico ($p = 7,504$; IC 95% 1,654 – 34,037) (Tabela 9).

Tabela 9 - Fatores associados à ocorrência da EAM em análise de regressão logística múltipla.

Variável	β	S.E.	Wald	p*	Exp(B)	IC 95%
Alergia	1,745	0,777	5,043	0,025	5,728	1,249 – 26,274
Tipo de internação (clínica)	2,015	0,771	6,824	0,009	7,504	1,654 – 34,037
Quantidade de medicamentos	0,095	0,022	19,147	<0,001	1,100	1,054 – 1,148
Cuidados de clínica médica	1,291	0,542	5,674	0,017	3,633	1,257 - 10,511
Constante	-6,026	1,210	24,803	<0,001	0,002	-

Legenda: Exp(B): Odds Ratio; IC: intervalo de confiança; p: valor-p do teste de regressão logística; Exp (B): Odds Ratio (indicador da mudança nas probabilidades resultantes da alteração de uma unidade no previsor); S.E.: Erro padrão.

*Se $p < 0,05$, então variável significativa.

Teste de Hosmer-Lemeshow's (para qualidade do ajuste da regressão logística) $p=0,795$ ($p > 0,05$).

Fonte: Elaborado pela autora, extraído do banco de dados desta pesquisa.

4.3 AVALIAÇÃO DE CONCORDÂNCIA ENTRE REVISORES

A verificação de confiabilidade foi analisada em 3 cenários diferentes. Referente a sinalização de ao menos um EAM na internação, independente da concordância sobre o EAM identificado, o percentual de Kappa foi de 0,578 (IC 95% 0,414 – 0,742). Ao considerar como desfecho a identificação do mesmo evento pelas revisoras ou internações sem EAM, o resultado de Kappa encontrado, foi de 0,421 (IC 95% 0,237 - 0,605). Em relação à classificação do dano, considerando os EAM identificados por ambas as revisoras, comparado à classificação de dano final, obteve-se percentual de Kappa de 0,475 (IC 95% 0,034 - 0,916). Para todas as

oportunidades analisadas, resultou-se em confiabilidade “moderada” entre as revisoras deste estudo (Tabela 10).

Tabela 10 - Resultados da análise de confiabilidade, considerando os 3 cenários propostos.

	Nº de concordâncias	Taxa de concordâncias (%)	Kappa	SE	IC 95%
EAM por internação	120	85,71	0,578	0,084	0,414 - 0,742
Mesmo EAM	100	79,37	0,421	0,094	0,237 - 0,605
Classificação do dano	17	80,95	0,475	0,225	0,034 - 0,916

Fonte: Elaborado pela autora, extraído do banco de dados desta pesquisa.

5 DISCUSSÃO

Neste estudo, observou-se uma proporção maior de pacientes com ao menos um EAM durante a internação hospitalar, bem como para as taxas por 100 admissões e por 1000 pacientes-dia, quando comparado a alguns estudos brasileiros, que aplicaram a mesma metodologia. Um estudo retrospectivo, realizado em um hospital universitário em 2008, encontrou proporção de 14,6% dos pacientes com EAM, e 18,3% de EAM a cada 100 internações, enquanto a meta-análise publicada por Martins e colaboradores (2014), apresentou incidência de 13% de EAM para estudos retrospectivos que utilizaram pesquisa por gatilhos, propostos pelo GTT/IHI, em registros clínicos de pacientes. Em contrapartida, um outro estudo prospectivo, realizado por Silva e colaboradores (2015), identificaram incidência de 37,5 EAM por 1000 paciente-dia e 24,7 EAM por 100 pacientes, resultados próximos ao encontrado neste estudo. A incidência de EAM tem demonstrado grande variabilidade nos resultados publicados na literatura. Esse aspecto pode estar relacionado às diferentes metodologias empregadas para a identificação de eventos, definição e entendimento do conceito de EAM, bem como a complexidade da técnica utilizada, formação técnica e experiência prévia dos pesquisadores/revisores, e características clínicas e epidemiológicas da população de estudo que compõe a amostra. Os autores Cano e Rozenfeld, em revisão sistemática realizada em 2009, encontraram grande variação de taxas na proporção de pacientes com EAM, de 1,6% a 41,4% da amostra, e taxas entre 1,7 e 51,8 eventos/100 internações. Nesta, 34,5% dos estudos utilizaram metodologia de busca por critérios de triagem, que consistiam em medicamentos de resgate, resultados laboratoriais alterados, ou sinais e sintomas relacionados a eventos adversos, similar ao proposto pela ferramenta GTT/IHI. Os autores afirmaram que a metodologia empregada na detecção de EAM pode estar relacionada aos diferentes resultados obtidos nos estudos analisados (GIORDANI, ROZENFELD, MARTINS, 2014; MARTINS; GIORDANI; ROZENFELD, 2014; CANO, ROZENFELD, 2009).

Apesar de estudos de referência na área demonstrarem que cerca de 10% dos pacientes sofrem algum tipo de evento adverso durante tratamento hospitalar, como o publicado em uma revisão realizada pela Universidade de Basel (Suíça), em 2018, que analisou 25 estudos internacionais, outros pesquisadores apontam que a aplicação da ferramenta do GTT/IHI parece encontrar até dez vezes mais eventos adversos do que outras metodologias comumente utilizadas. Tradicionalmente, nas instituições de saúde, a detecção de EA concentra-se na

notificação voluntária. Entretanto, pesquisadores relatam que somente 10 a 20% dos eventos que ocorrerem durante o cuidado ao paciente são relatados pelos profissionais de saúde, sendo que destes, cerca de 90% não provocam dano ao paciente. Uma revisão sistemática, publicada em 2016, que avaliou estudos que utilizaram a metodologia proposta pelo GTT/IHI, na busca por eventos adversos, encontraram taxas que variaram entre 7% e 40%, em estudos de internação geral. Os tipos de eventos mais prevalentes foram: infecções, eventos relacionados a procedimentos cirúrgicos e EAM. No estudo suíço, a segunda maior causa de eventos adversos foi relacionada ao uso de medicamentos, seguido por reações alérgicas e infecções hospitalares (SCHWENDIMANN, BLATTER, DHAINI, et al., 2018; CLASSEN, RESAR, GRIFFIN, et al., 2011; GRIFFIN, RESAR, 2009; HIBBERT, MOLLOY, HOOPER, et al., 2016).

Neste estudo, diferente das pesquisas mencionadas acima, os esforços foram concentrados na identificação apenas de EAM. Esse fato pode estar relacionado às maiores taxas de eventos encontrados, de 35,8 EAM por 100 internações e 47,8 eventos adversos por 1.000 pacientes/dia, visto que a atenção das revisoras estava exclusivamente direcionada para a identificação de gatilhos específicos, relacionados à identificação de danos ou manifestações clínicas causados por medicamentos. Diferente do proposto pelo GTT, os 20 minutos de revisão foram utilizados exclusivamente na identificação de gatilhos relacionados à medicamentos, sem a utilização de demais grupos de gatilhos que poderiam tomar maior tempo de análise. Ainda, outro ponto que merece destaque refere-se à qualidade dos registros, uma vez que a metodologia se baseia na revisão retrospectiva de prontuários. Nesse caso, o fato de existir alguns processos padronizados para a realização de registros em prontuário, na instituição ao qual foi realizada a pesquisa, no que concerne a prescrição de medicamentos e anotações de sinais vitais ou exames laboratoriais, somado ao fato de haver um sistema informatizado que torna esses processos mais robustos e seguros, pode ter resultado em registros de prontuário de maior qualidade e, com isso, pode ter influenciado nas taxas de EAM encontradas.

Importante destacar que, do ponto de vista conceitual, toda RAM é um EAM. A maior parte dos estudos publicados refletem as taxas de EAM no contexto intra-hospitalar. Já outros, mensuram a taxa de RAM através da análise de bancos de dados de estudos populacionais ou prospectivos. A discrepância entre os conceitos utilizados impacta nos resultados encontrados, e dificultam a comparação entre diferentes estabelecimentos de saúde, bem como na comunidade. Uma revisão sistemática de artigos publicados de 2000 a agosto de 2009 sobre o

tema, relatou que tanto a terminologia como os conceitos utilizados foram heterogêneos nos estudos analisados (CANO, ROZENFELD, 2009).

Acredita-se que a prevalência de EAM seja maior em idosos e mulheres, entretanto esse perfil foi encontrado apenas nos pacientes que sofreram EAM extra-hospitalar, onde 80% eram pacientes do sexo feminino, com média de idade de 68 anos. Considerando a amostra total, não houve diferença significativa entre ocorrência de EAM entre homens e mulheres ($p=0,3784$), apesar de discreta prevalência de pacientes do sexo masculino na amostra do estudo, tampouco para a idade nos dois grupos analisados ($p = 0,1380$). Pesquisas denotam maior predisposição à população feminina e idosa, devida diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, sendo atribuído à população de sexo feminino, a diferença do peso corpóreo e maior influência de fatores hormonais, quando comparado à população masculina. Ainda, mulheres apresentam mais comorbidades que, ao longo da vida, resultam em maior utilização de serviços de saúde e, conseqüentemente, maior uso de medicações. O fator comportamental, referente ao maior cuidado com a saúde, visualizado na população feminina, também pode ser considerado um fator de risco à ocorrência de EAM na população, o que pode corroborar o perfil encontrado para os eventos que ocorreram na comunidade (extra-hospitalares). Considerando a amostra como um todo, Giordani e colaboradores (2014), assim como neste estudo, houve maior prevalência da população masculina (63,8%). Esse comportamento pode ser reflexo do perfil epidemiológico dos atendimentos da instituição de saúde, e pode indicar a necessidade de maiores estudos para averiguar se o sexo apresenta maior risco à ocorrência de EAM (BEIJER, BLAEY, 2002; MASTROIANNI, VARALLO, BARGANA, et al., 2009; SOUSA, FONTENELES, MONTEIRO, et al., 2018).

A combinação de metodologias e abordagens, para identificação de eventos adversos é defendida por vários pesquisadores, uma vez que possibilita compreender todos os riscos envolvidos no processo de medicação. Neste estudo, nenhum dos EAM identificados através da busca por rastreadores foram notificados espontaneamente ao setor de segurança do paciente. Esse fato pode estar atrelado ao conceito de evento adverso adotado pelo IHI, que o identifica a partir do dano causado ao indivíduo, e não por uma falha de processo, que possa ter ocorrido durante a assistência. Considera-se que os erros de medicação, corroboram o conceito de evitabilidade e, por isso, refletem as etapas de um processo, enquanto o conceito de evento adverso adotado pelo GTT/IHI considera eventos como conseqüências não intencionais de cuidados médicos, evitáveis ou não. A metodologia proposta pelo IHI não encoraja a distinção

de evitabilidade entre os eventos identificados e, por isso, essa classificação não foi objeto deste estudo (GRIFFIN, RESAR, 2009; NAESSENS, CAMPBELL, HUDDLESTON, et al., 2009).

Os estudos destacam que grande parte das notificações espontâneas realizadas por profissionais de saúde refletem erros de medicação causadas por falhas humanas ou de processos, e não necessariamente representam um dano gerado ao indivíduo. Fato esse, observado nesta pesquisa, onde um dos pacientes que sofreu um EAM durante a internação, identificado pela metodologia GTT/IHI teve outros dois incidentes notificados ao núcleo de segurança do paciente, referente a uma falha de administração de dipirona e de morfina, ambos incidentes com dano, entretanto com foco na notificação relacionada à falha de processo. As falhas ou erros são mais óbvias aos olhos de quem está na assistência direta ao paciente, executando as tarefas do processo, enquanto o dano causado pelo uso de um medicamento, em muitos casos, pode estar mascarado pelas características clínicas das doenças que acometem o indivíduo, ou denotam de conhecimento técnico adicional para a sua identificação. Rozich et al. (2003) destacam que as instituições de saúde que focam apenas em melhorar a precisão na administração de medicamentos, podem estar reduzindo de forma marginal, os danos causados aos pacientes (NAESSENS, CAMPBELL, HUDDLESTON, et al., 2009; ROZICH; HARADEN; RESAR, 2003).

Diferente do esperado, os EAM ocorrido em enfermarias foram mais prevalentes, quando comparados às unidades de terapia intensiva (86% *versus* 14%, $p=0,0259$). A revisão sistemática publicada por Vries e colaboradores (2008), também identificou maior ocorrência de EA em enfermaria (24,5% (IQR 21,6–26,5%), enquanto apenas 3,1% (IQR 2,7–3,5%) dos eventos localizaram-se nas unidades de atendimento a pacientes críticos, caracterizadas por prestar atendimento de maior complexidade. Ainda, os eventos adversos relacionados à medicamentos foram o segundo tipo de incidente mais prevalente. Parte dos resultados encontrados neste estudo podem ser explicados pelo tamanho amostral, mas também pelo período ao qual grande parte da revisão de prontuários foi desenvolvida. No contexto da pandemia, a instituição de saúde precisou se adaptar rapidamente ao aumento da demanda de internações e escassez de leitos de terapia intensiva na rede de saúde, bem como tratar uma doença nova, altamente contagiante, e com terapêutica ainda pouco conhecida. Diante disso, houve mais pacientes críticos internados em enfermarias, que demandavam de maior assistência e observação, bem como passaram a utilizar maior número de medicamentos. Nesse cenário, os profissionais de saúde precisaram adequar-se tanto tecnicamente, para acompanhar as novas práticas assistenciais que eram constantemente publicadas, bem como nos aspectos

emocionais para enfrentamento da crise. Essa dinâmica pode ter ocasionado síndrome do esgotamento mental em parte dos colaboradores, sendo esta uma das causas atribuíveis à ocorrência de eventos adversos por alguns autores, e que também pode explicar em partes as taxas encontradas neste estudo (VRIES, RAMRATTAN, SMORENBURG, et al., 2008; FILHO, ASSUNÇÃO, ALGRANTI, et al., 2020).

A ocorrência de EAM foi associada a algumas características clínicas da população que constituiu a amostra. Referente ao tempo de internação, constatou-se associação significativa para essa variável, sugerindo que a mediana do tempo de permanência é maior para os pacientes que experimentaram ao menos um EAM, quando comparado ao grupo de pacientes que não sofreram EAM ($8 \pm 4,25$ dias *versus* $5 \pm 2,5$ dias, $p < 0,0003$). Este resultado é corroborado por achados em outros estudos, que atribuem o risco de EAM à maior exposição a medicamentos em internações prolongadas, com conseqüente agravo à condição clínica prévia. Giordani e colaboradores (2014) relataram maior probabilidade de EAM nos pacientes hospitalizados em tempo superior a 10 dias. Entretanto, neste estudo, embora o tempo de internação tenha apresentado uma Odds ratio de 1,13 (IC 95% 1,054 - 1,219) na análise univariada, não manteve significância estatística após a regressão logística multivariada. Um estudo observacional, realizado em enfermaria de pacientes adultos, identificou que as internações superiores a 12 dias foram preditoras para ocorrência de RAMs. Em contrapartida, Ji e colaboradores (2018), publicaram que o tempo de internação se comportou como um fator de proteção ($\beta = -0,101$), mas atribuíram o resultado à multicolinearidade identificada. Diante disso, o tempo de internação hospitalar como fator de risco, parece ainda ser controverso na literatura. A metodologia utilizada para análise desta variável, uma vez que alguns autores a categorizam, e outros a analisam como uma variável quantitativa, e diferenças na definição da variável dependente, podem dificultar a comparação entre diferentes estudos. Ainda, alguns autores atribuem o tempo de internação prolongado como conseqüência, e não como a causa de EAM. Esses achados indicam a necessidade de estudos complementares a respeito da real influência dessa variável para a ocorrência de EAM (GIORDANI, ROZENFELD, MARTINS, 2014; MENDES, MARTINS, ROZENFELD, et al., 2009; JI, SONG, XIAO, et al., 2018; MUÑOZ-TORRERO, BARQUILLA, VELASCO, et al., 2010).

Em contrapartida, a ocorrência de EAM está relacionada à quantidade de medicamentos utilizados. Nesta pesquisa, pacientes que experimentaram ao menos um EAM, utilizaram em torno de 13 tipos de medicamentos a mais do que aqueles que não sofreram EAM

($35 \pm 13,12$ versus $22 \pm 7,87$, $p = 0,00001$). A quantidade de medicamentos atribuiu um valor de Odds ratio de 1,100 (IC 95% 1,054-1,148). O risco de EAM às custas do aumento do número de medicamentos utilizados, foi demonstrado por Urbina et al. (2015), em revisão sistemática de 26 estudos. Em um outro estudo, de caráter prospectivo, descreveu que cada medicamento adicional prescrito representou um aumento de 22% ao risco para problemas relacionados a medicamentos, em pacientes cardiopatas (Odds ratio 1,23, IC 95% 1,15-1,31, $p < 0,001$) (URBINA, FERRÁNDEZ, LUQUE, et al., 2015).

O aumento do risco pode estar relacionado a maior susceptibilidade a erros de medicação, incompatibilidade físico-química, reações adversas e interações medicamentosas, principalmente em pacientes com múltiplas comorbidades. Uma revisão sistemática que incluiu 85.812 pacientes concluiu que o número de medicamentos utilizados é fator de risco independente relacionado às RAMs consideradas graves. Este achado ressalta a importância do uso racional de medicamentos, e acompanhamento contínuo das necessidades terapêuticas do paciente durante o período de internação, bem como traz à luz da discussão a prática da desprescrição². Ainda, pode também indicar a necessidade do desenvolvimento de ferramentas ou algoritmos que sejam possíveis de estratificar o risco associado à quantidade de medicamentos, e às classes terapêuticas prescritas, a fim de direcionar estratégias que visem a segurança no uso de medicamentos e determinação da relação de risco-benefício associado à terapia farmacológica. Neste estudo, o número de doses de medicamentos utilizados foi maior no grupo de pacientes que experimentaram EAM ($453,5 \pm 455,75$ versus $141 \pm 118,5$, $p < 0,00001$), entretanto não apresentou significância para determinação de risco na análise multivariada (SAEDDER, LISBY, NIELSEN, et al., 2015; SALDANHA, ARAÚJO, LIMA, 2020; REEVE, 2020).

Apesar de, neste estudo, não ter sido estratificado o risco quanto à classe terapêutica dos medicamentos utilizados, foi realizada categorização de acordo com as especialidades que prestaram assistência ao paciente, pois tinha-se a alusão de que, quanto maior o número de equipes envolvidas no cuidado, maior seria o risco relacionado à terapia medicamentosa, assim como descrito por Stavert e Lott (2013), sobre o fenômeno “espectador da saúde”. Entretanto, apesar da quantidade de cuidados envolvidos ser significativamente maior em pacientes que

² Desprescrição: Processo planejado e supervisionado que objetiva a redução gradual de dose ou a interrupção no uso de fármacos que podem causar danos, decorrentes do risco relacionado à polifarmácia, efeitos adversos e uso inadequado ou ineficaz de medicamentos (NHS, 2019).

experimentaram ao menos um EAM ($p = 0,0004$), esta variável não apresentou significância estatística para permanecer no modelo de regressão logística. Este achado pode indicar que a interação entre diferentes profissionais no cuidado de um paciente não prediz de forma independente o risco para EAM. Porém, é necessário avaliar em outros cenários, uma vez que podem ser preditores de outros tipos de eventos adversos relacionados a assistência à saúde, principalmente aqueles decorrentes de falhas na comunicação ou transição do cuidado (STAVERT, LOTT, 2013).

Os cuidados de clínica médica foram preditores para a ocorrência de EAM (Odds ratio 3,633, IC 95% 1,257-10,511), assim como o tipo de internação clínica (Odds ratio 7,504, IC 95% 1,654 – 34,037). Entretanto, esse dado pode ter sofrido influência do período ao qual a pesquisa foi realizada, uma vez que, devido ao cenário causado pela pandemia, parte dos procedimentos cirúrgicos foram suspensos, o que levou a um maior número de internações clínicas. Ainda, os pacientes admitidos com síndrome respiratória aguda, decorrente da infecção pelo COVID-19, foram internados aos cuidados da clínica médica, o que pode ter supervalorizado essa variável. Não foram encontrados estudos que tenham analisado o risco de EAM sob a ótica das especialidades envolvidas nos cuidados aos pacientes. Entretanto, Wilson e colaboradores (1995) publicaram que os cuidados de medicina interna ocuparam a 3ª posição de pacientes que sofreram eventos adversos como um todo, ficando atrás somente das especialidades de cirurgia geral e cirurgia ortopédica, onde danos relacionados ao uso de medicamentos, foram o quarto tipo de evento adverso mais prevalente, de acordo com as categorias clínicas elencadas. Cabe destacar que, na instituição ao qual foi desenvolvida a pesquisa, o perfil dos pacientes sob cuidados da clínica médica, foram aqueles com maior número de comorbidades e de utilização de medicamentos, principalmente antibióticos e medicamentos de alta vigilância, bem como prolongado tempo médio de permanência hospitalar (JI, SONG, XIAO, 2018; WILSON, RUNCIMAN, GIBBERD, 1995).

Além da quantidade de medicamentos utilizados, cuidados da especialidade de clínica médica, e internação clínica, pacientes com histórico de alergia apresentaram maior risco para ocorrência de EAM (Odds ratio 5,728; IC 95% 1,249-26,274). Este achado é corroborado pelo estudo JADE (2011), que identificou correlação de episódios prévios de alergia com EAM (Odds ratio 1.4; IC 95% 1.04-1.8), mas também com erros de medicação (Odds ratio 1.6; IC 95% 1.1-2.1) (MORIMOTO, SAKUMA, MATSUI, et al., 2011).

Referente à categoria de dano, neste estudo, não foram identificados eventos adversos com necessidade de medidas de suporte de vida. Todos os EAM intra-hospitalares provocaram danos temporários, com necessidade de intervenção mínima ou moderada. Outros estudos que utilizaram a mesma classificação de dano, proposta pelo NCC MERP e GTT/IHI, como Rozich et al. (2003) e Giordani et al. (2014) também identificaram maiores taxas de EAM, com danos menos críticos, em torno de 93,4% e 84,1%, respectivamente. Esses achados podem indicar que, no universo de uso de medicamentos, há menor prevalência de eventos com consequências graves. Entretanto, apesar da baixa ocorrência de eventos adversos com dano grave, as demais categorias de dano identificadas também podem representar um prejuízo ao paciente, uma vez que podem atrasar a recuperação de saúde do indivíduo, prolongar o tempo de internação, provocar danos psicológicos e causar prejuízos financeiros ou à reputação da instituição e, por isso, também precisam ser valorizados. A taxa encontrada de EAM classificados como dano F neste estudo, ou seja, que contribuíram com a admissão hospitalar, ou prolongaram a internação existente, é maior do que a publicada por Giordani et al. (2014), que classificaram 9,1% nesta categoria. Entretanto, Giordani et al. (2014), atribuíram essa categoria aos eventos que provocaram apenas maior tempo de permanência hospitalar, uma vez que o estudo não objetivou a identificação de EAM comunitários, que tenham resultado em internações hospitalares, diferente do realizado neste estudo (ROZICH; HARADEN; RESAR, 2003; GIORDANI, ROZENFELD, MARTINS, 2014).

Para a determinação de causalidade entre os EAM identificados, com o medicamento utilizado, foi aplicado o Algoritmo de Naranjo aos EAM identificados, pelas revisoras primárias. O resultado do *score* desse algoritmo, permite identificar os eventos como duvidosos (< 1), possíveis (1-4), prováveis (5-8) ou definidos (≥ 9). O IHI não inclui a aplicação de algoritmos para determinação de causalidade, na metodologia proposta (GTT). Entretanto, a utilização deste algoritmo, auxiliou as revisoras primárias quanto à determinação denexo causal ao evento identificado, com a medicação utilizada, bem como contribuiu com a redução da subjetividade das observações. Neste estudo, todas as admissões hospitalares foram classificadas como “Possíveis” (100%). Varalho e colaboradores (2014), em estudo que objetivou identificar a prevalência de admissões hospitalares por EAM, atribuíram maior taxa de EAM que possivelmente causaram o início da internação (66,3%). Essa categoria da classificação de Naranjo resulta da baixa pontuação no *score*, e os resultados encontrados neste estudo podem ser consequência da dificuldade de acesso à história de saúde prévia desses pacientes, devido ao caráter retrospectivo, que dificulta o conhecimento de informações

adicionais para que seja possível responder algumas questões do algoritmo. Apesar da baixa pontuação para esses casos, para determinação do evento adverso, foram considerados os registros clínicos e diagnósticos realizados pelos médicos na admissão hospitalar, e validação pelo médico revisor. Destaca-se que um fator limitante se deve ao fato de que esse algoritmo foi desenvolvido para classificar reações adversas em ensaios clínicos controlados, não sendo possível responder a algumas perguntas dos questionários como, por exemplo, “*A reação reapareceu com introdução de placebo?*” e “*O fármaco foi detectado no sangue ou outros fluidos biológicos em concentrações tóxicas?*”. Atualmente, existem testes diagnósticos que mensuram o nível de concentração de alguns medicamentos em materiais biológicos, e estes são realizados em algumas instituições de saúde. Entretanto, no local em que foi realizado este estudo, não são realizados esses tipos de testes, não sendo possível responder a essa questão dentro do algoritmo, o que resultou na pontuação “zero”, por classificação “não sabe” para essa pergunta (VARALLO, CAPUCHO, PLANETA et al., 2014; ALMEIDA, ROMUALDO, FERRARESI et al., 2016; ROQUE, TONINI, MELO, 2016; CANO, ROZENFELD, 2009; GIORDANI, ROZENFELD, OLIVEIRA et al., 2012).

Para os eventos intra-hospitalares, apenas um foi classificado como “Definido” (2,63%), devido ser uma reação clássica, comumente observada. Este, refere-se a episódios de vômito, prurido, e hiperemia no local da punção venosa, após administração de Imunoglobulina Antitimócito (medicamento Referência: Thymoglobuline), com necessidade de administração de medicamentos para reversão do dano. Para os demais, foram mais prevalentes os EAM classificados como “Provável” (71%), e apenas 26,3% foram classificados como “Possíveis”, resultados contrários ao encontrado por Almeida et al. (2017), que publicou maior prevalência de EAM de relação causal categorizada como “Possível”. Por se tratar de uma inferência subjetiva de classificação, alguns julgamentos clínicos podem variar entre os pesquisadores, o que pode levar aos resultados discrepantes entre as pesquisas sobre o tema (VARALLO, CAPUCHO, PLANETA et al., 2014; ALMEIDA, ROMUALDO, FERRARESI et al., 2016).

Ao todo, 11,6% dos EAM identificados referiram-se a pacientes que foram admitidos, via serviço de emergência, em decorrência de um agravo ou alteração clínica causado por medicamento. Esse resultado correspondeu a 4,2% dos pacientes da amostra. Há variações nas prevalências publicadas na literatura, relacionadas às admissões hospitalares decorrentes de EAM. Pirmohamed et al. (2004), em estudo observacional prospectivo, analisaram 18.820 admissões hospitalares, e publicaram prevalência de 6,5% internações causadas por RAM. Em

contrapartida, Zargarzadeh et al. (2007) publicaram prevalência de 11,5% de admissões por problemas relacionados ao uso de medicamentos. No Brasil, estudo publicado por Noblat et al. (2011) publicaram taxa menor, quando comparado aos estudos internacionais, em torno de 2,1% das internações motivadas pelo uso de medicamentos. A metanálise publicada por Beijer e Blaey (2002) referiu variação de 0,2 a 41,3% de internações motivadas por EAM, sendo que os idosos foram quatro vezes mais hospitalizados do que a população não idosa. Diante disso, a taxa encontrada nesse estudo pode estar subestimada pelo número da amostra, e pode ter sofrido influência da lista de *triggers* utilizada, uma vez que 3 dos 5 EAM identificados, foram classificados na categoria “M14 – Outros”. Esse fato pode indicar que, para identificação de EAM comunitários, seja necessário ampliar e validar a utilização de outros rastreadores, baseados em estudos de prevalência de utilização de medicamentos na comunidade (PIRMOHAMED, JAMES, MEAKIN, et al., 2004; ZARGARZADEH, EMAMI, HOSSEINI, 2007; NOBLAT, NOBLAT, TOLEDO, et al., 2011; BEIJER, BLAEY, 2002).

Apesar disso, é de suma importância mensurar a dimensão desses resultados na comunidade, uma vez que o consumo de medicamentos são um reflexo da ampla disponibilidade de produtos farmacêuticos no mercado, bem como a facilidade de acesso que, aliado a desinformação e assédio da indústria farmacêutica, podem estimular a automedicação e uso inadequado de medicamentos pela população, podendo levar a ocorrência de EAM e ocasionar admissões hospitalares desnecessárias. Apesar da menor taxa de EAM na comunidade, encontrada neste estudo, destaca-se a relevância sobre o tema para a saúde pública, bem como traduz a necessidade do fortalecimento da educação de saúde aos profissionais e população. Torna-se imprescindível o desenvolvimento de políticas públicas que assegurem o acesso a assistência à saúde, bem como a fiscalização e controle do marketing abusivo e vendas de produtos farmacêuticos irregulares à população, a fim de evitar danos causados por medicamentos. Neste cenário, destaca-se a importância do farmacêutico nas farmácias comerciais ou de atenção primária, para a promoção do uso racional de medicamentos (SOUSA, FONTENELES, MONTEIRO, et al., 2018; SANTOS, 2016).

As causas relacionadas à admissão hospitalar encontradas neste estudo, assemelham-se ao publicado por Pirmohamed et al. (2004), onde os medicamentos mais comumente implicados nas reações identificadas, foram os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), diuréticos e varfarina, sendo a reação mais comum o sangramento gastrointestinal e comprometimento renal. Neste estudo, dois dos cinco EAM extra-hospitalares identificados, foram decorrentes do uso de ibuprofeno (AINE), que possivelmente contribuiu para alteração

na função renal e insuficiência hepática aguda. Em um dos EAM houve episódio de hemorragia, em decorrência do uso de varfarina, em dose fora do alvo terapêutico. Importante destacar que, em dois casos o EAM causado foi decorrente de uma interação, sendo uma medicamentosa e outra alimentar (PIRMOHAMED, JAMES, MEAKIN, et al., 2004).

A interação fármaco-nutriente foi atribuída ao uso em quantidade moderada de fitoterápicos (chá verde) em paciente que fazia uso contínuo de anticoagulante oral (varfarina). A Vitamina K (fitomenadiona), muito presente em vegetais e óleos, atua como cofator na carboxilação do aminoácido ácido gama carboxiglutâmico (Gla) nas regiões N-terminais das proteínas dependentes da vitamina K, como os fatores de coagulação II, VII, IX e X. O efeito anticoagulante dos cumarínicos, que são antagonistas de vitamina K, ocorre através da inibição das enzimas redutases, principalmente da vitamina K epóxido redutase (VKORC1, em inglês), presentes no ciclo de oxidação e redução da fitomenadiona, inibindo assim, a redução enzimática da vitamina K epóxido na forma de hidroquinona ativa. A inibição do ciclo de conversão da vitamina K, induz a produção e secreção hepática de proteínas descarboxiladas, que apresentam menos de 50% da atividade biológica normal, ou seja, são incapazes de se ligar à superfície endotelial dos vasos sanguíneos. Os chás feitos a partir de folhas, como o chá verde e preto, são fontes de vitamina K, em especial de vitamina K₁ (Filoquinona). Portanto, recomenda-se o consumo em quantidades relativamente constantes, para evitar oscilações importantes na coagulação sanguínea, juntamente ao monitoramento regular do Tempo de Protombina (TP) de pacientes em terapia anticoagulante com cumarínicos. Um estudo de coorte prospectivo (2017) relatou que o uso de fitoterápicos autorreferidos durante 4 semanas prévias à admissão hospitalar, foram os fatores de risco para *prováveis* RAMs em pacientes na Uganda (Odds ratio=1,96; IC 95% 1,22). A ampla disponibilidade, aliado a facilidade de acesso e crença popular de que produtos naturais não apresentam riscos à saúde, podem favorecer o uso indiscriminado e ocorrência de eventos adversos, principalmente como resultado de interações farmacológicas (TELES, FUKUDA, FEDER, 2012; KLACK, CARVALHO, 2006; RANG, DALE, 2011; KIGUBA, KARAMAGI, BIRD, 2017).

Os fármacos que mais causaram EAM foram os pertencentes ao subgrupo de Analgésicos (17,4%), antibacterianos para uso sistêmico (13%) e Medicamentos usados na diabetes (13%), perfil semelhante ao encontrado no estudo de Rozenfeld, Giordani e Coelho (2013), com exceção apenas ao grupo mais prevalente que, nesse caso, foi representado pelos Antibacterianos para uso sistêmico (16,4%), seguido por Analgésicos (14,8%) e

hipoglicemiantes (11,1%). No estudo de Rozich, Haraden e Resar (2003), os medicamentos mais associados à ocorrência de EAM foram os analgésicos, antibióticos, insulina, sedativos e anticoagulantes. O excesso de exposição a substâncias nefrotóxicas pode levar à disfunção renal ou insuficiência renal aguda (IRA), sendo uma das principais classes relacionadas a essa alteração clínica, os antibióticos, contrastes radiológicos e, especialmente, a Anfotericina B. Neste estudo, os EAM relacionados à alteração da função renal estiveram relacionados à essas classes de medicamentos. Os mecanismos de nefrotoxicidade por esses fármacos, podem ser decorrentes de nefrite intersticial aguda, glomerulonefrite ou toxicidade tubular renal (ROZICH, HARADEN, RESAR, 2003; ROZENFELD, GIORDANI, COELHO, 2013).

Destaca-se que um dos EAM extra-hospitalares, em que ocasionou disfunção renal, esteve possivelmente associado ao uso de AINE, outra classe de medicamentos amplamente utilizada e potencialmente nefrotóxica, que pode ocasionar alteração da hemodinâmica intraglomerular, glomerulonefrite e nefrite intersticial aguda e crônica, condições que requerem assistência e acompanhamento de saúde hospitalar ou ambulatorial. Em geral, os subgrupos mais prevalentes identificados neste estudo, compreendem medicamentos amplamente utilizados durante à assistência hospitalar, principalmente devido ao perfil epidemiológico da instituição ao qual foi realizado esse estudo, que podem ter contribuído com maior exposição ao risco. Ainda, outro fator que merece destaque, refere-se ao período ao qual foi realizado esta pesquisa. Os prontuários que compuseram a população de estudo foram compostos, na maioria, por pacientes clínicos. Ainda, pode ter ocorrido influência da sazonalidade, pois parte considerável do período desse estudo abrangeu o outono e inverno, caracterizado por aumento de doenças respiratórias que, juntamente ao período enfrentado pela pandemia causada pelo COVID-19, aumentou o consumo de medicamentos da instituição, especialmente de antibióticos, sedativos e analgésicos (ROZENFELD, GIORDANI, COELHO, 2013; ROZICH, HARADEN, RESAR, 2003; MELLO, ROCHA, OLIVEIRA, et al., 2021; PELLISSARI, SANCHES, 2020).

Com exceção da azitromicina e diazepam, todos os outros medicamentos relacionados às manifestações clínicas hipotensão/sedação excessiva, náusea/êmese e hipoglicemia, são considerados Medicamentos de Alta Vigilância (MAV) pelo ISMP. Os MAV são aqueles que apresentam maior risco de provocar danos significativos aos usuários, em decorrência de falhas no processo de utilização. São exemplos de medicamentos que compõem essa lista: agonistas adrenérgicos intravenosos, analgésicos opioides, medicamentos na forma lipossomal, sedativos endovenosos de ação moderada, bloqueadores neuromusculares, cloreto de potássio injetável,

entre outros. As insulinas figuram entre os medicamentos para controle da diabetes que mais causam danos aos pacientes, sendo a hipoglicemia o dano mais comumente observado na população. Entretanto, outros danos que também podem ser observados referem-se a encefalopatia irreversível, edema pulmonar, danos hepáticos, coma hipoglicêmico, convulsões e até óbito. Esses achados reforçam a importância do estabelecimento de protocolos e estratégias que visem a redução de danos durante a utilização de MAV. Davies e colaboradores (2009) em estudo prospectivo, destacam que os opioides, juntamente à varfarina e diuréticos, estão constantemente elencados como principais classes ou medicamentos envolvidos em RAM, e salientam que esse comportamento além de estar associado ao grande consumo desses medicamentos, pode indicar que ainda não foram desenvolvidas estratégias eficientes para a redução do risco relacionado ao uso desses medicamentos (ISMP, 2019a; ISMP, 2019b; DAVIES, GREEN, TAYLOR, 2009).

Os *triggers* mais frequentemente sinalizados pelas revisoras foram: *Administração de antieméticos (metoclopramida/ Ondasetrona), aumento de creatinina 2 vezes do valor basal (> 1,5mg/dL) ou aumento de ureia e Retirada abrupta de algum medicamento*. O rastreador referente ao uso de antieméticos, embora tenha sido o mais identificado, apresentou o segundo menor valor preditivo positivo (40%). Esse mesmo comportamento foi identificado em estudos anteriores, o que pode indicar baixa sensibilidade na utilização deste rastreador para identificação de dano causado por medicamentos, uma vez que essa classe de medicamento é amplamente utilizada na prática clínica. Além disso, O GTT-IHI define que um ou dois episódios de náusea e vômito tratados com sucesso, não sugere um EAM. Entretanto, é necessária a análise do revisor para julgamento e definição desse EA (SILVA, MARTINS, VIANA, 2018; GRIFFIN, RESAR, 2009).

Em contrapartida, há rastreadores que, uma vez identificados, sinalizam fortemente a ocorrência de um EAM. Um exemplo, foi a *Retirada abrupta de medicamento*, que confirmou a presença de um evento adverso em 84,6% das vezes. A retirada inesperada de um medicamento, além de indicar o término de um tratamento, em outras ocasiões, podem sinalizar a ocorrência de alterações clínicas indesejadas, que requerem a suspensão ou substituição imediata por outro fármaco. No estudo de Rozich et al. (2003), a interrupção abrupta de medicamento foi o gatilho com maior rendimento encontrado. Já no estudo Rozenfeld et al. (2013), foi o gatilho mais frequentemente sinalizado pelos revisores, porém com confirmação de EAM em apenas 63% dos casos. Esse rastreador parece ser útil para acompanhamento em

tempo real de EAM, embora sua aplicação dependa do julgamento e entendimento do observador, além de registros em prontuários de qualidade, para que seja possível definir o motivo pelo qual a medicação foi suspensa. Apesar da frequente comparação entre estudos, quanto ao desempenho dos *triggers* utilizados, os resultados encontrados podem diferir-se, devido ao tamanho da amostra do estudo, bem como pelo perfil clínico e epidemiológico da população que compõe a amostra. O *trigger* “outros” confirmou um EAM em 91% das vezes. Entretanto, o número de observações para cada condição observada é muito pequeno, o que caracteriza um viés na taxa de VPP encontrada, e limita a padronização dessas condições com o tamanho amostral utilizado (ROZICH, HARADEN, RESAR, 2003; ROZENFELD, GIORDANI, COELHO, 2013; SILVA, MARTINS, VIANA, 2018).

Houve 4 *triggers* neste estudo que não foram sinalizados nenhuma vez pelas pesquisadoras. São eles: *Cultura positiva Clostridium Difficile*, *Tempo de protrombina (PTT) > 100 segundos*, *Administração de flumazenil* e *Administração de protamina*. O rastreador referente a utilização de Protamina não está originalmente na lista proposta pelo GTT/IHI. Entretanto, devido ao perfil de pacientes atendidos na instituição, e pela referência de atendimento em cardiologia intervencionista, havia alusão de que seriam frequentes a ocorrência de eventos relacionados a heparina não fracionada (HNF), extensivamente utilizada em procedimentos cirúrgicos. A protamina é um antagonista da heparina. Consiste em uma proteína fortemente básica que forma um complexo inativo com a heparina. Portanto, acreditava-se que esse rastreador pudesse ser um bom indicativo de incidentes relacionados ao anticoagulante. Rozenfeld e colaboradores (2013) também incluíram esse medicamento como um *trigger*, e sinalizaram na proporção de 4,7 a cada 100 prontuários analisados, porém com baixo Valor Preditivo Positivo (16,7%). No estudo de Rozenfeld e colaboradores (2013), também não foram sinalizadas a administração de flumazenil. Esse registro pode indicar o baixo número de EAM relacionados ao uso de benzodiazepínicos. O flumazenil atua como antagonista competitivo dos receptores gabaérgicos, é disponibilizado apenas para administração intravenosa, e possui tempo de ação curto, em torno de duas horas. Na instituição ao qual foi realizada este estudo, o consumo de flumazenil no último ano (2020) foi de uma ampola a cada 638 unidades de benzodiazepínicos administrados (Diazepam, bromazepam, midazolam ou clonazepam) (ROZENFELD, GIORDANI, COELHO, 2013; RANG, DALE, 2011; GRIFFIN, RESAR, 2009).

Em um estudo que objetivou adaptar a metodologia, e os *triggers* propostos pelo GTT/IHI, para aplicação em um hospital especializado, excluiu da lista o rastreador relacionado

a detecção de *Clostridium difficile*, devido baixa validade, viabilidade e relevância. A infecção por *Clostridium difficile* é uma das causas de colite associada ao uso de antibióticos, sendo tipicamente adquirida em ambiente hospitalar. Refere-se a um bacilo gram-positivo, anaeróbio e formador de esporos, que invade a mucosa intestinal, e secreta toxinas A (enterotoxina) e B (citotoxina), assim como interleucinas e fator de necrose tumoral. Os sintomas clínicos de diarreia, febre e dor abdominal, geralmente aparecem dias após a antibioticoterapia, até dois meses após a finalização do tratamento. Os antibióticos mais comumente associados, são: clindamicina, cefalosporinas e ampicilinas. Na instituição ao qual foi realizada este estudo, este exame laboratorial não é realizado no laboratório de análises clínicas. Entretanto, optou-se por mantê-lo, uma vez que, em situações em que a equipe médica julga necessária a realização deste exame laboratorial, o mesmo é terceirizado para um laboratório de apoio parceiro (ROQUE, MELO, 2010; SANTOS, BARROS, PRADO, 2017).

A avaliação de confiabilidade realizada neste estudo teve como objetivo mensurar o desempenho das revisoras primárias, uma vez que executaram uma importante etapa do processo de identificação de EAM. Apesar da busca por EAM ser guiada por *triggers*, a avaliação do observador é subjetiva. Nesse contexto, a variabilidade é esperada e, devido a isso, recomenda-se a participação de dois revisores, a fim de que o resultado seja o mais próximo da realidade. Zegers e colaboradores (2010), em estudo que objetivou avaliar a concordância entre avaliadores médicos, após análise de registros para identificação de EA, concluiu que a participação de dois profissionais maximiza a quantidade e melhora a qualidade das informações, embora não melhore o grau de concordância entre dois revisores médicos independentes em uma primeira etapa, seguido por uma etapa de reunião de consenso (ZEGERS, BRUIJNE, WAGNER et al., 2010).

Entretanto, torna-se difícil comparar os resultados do grau de concordância interobservador de diferentes estudos, uma vez que podem divergir quanto a metodologia aplicada e parâmetros avaliados. No estudo de Zegers e colaboradores (2010), a concordância entre avaliadores para a determinação de EA foi substancial ($\kappa = 0,64$; IC 95%). Em contrapartida, a revisão sistemática que descreve a utilização da metodologia GTT/IHI desde seu desenvolvimento, de Hibbert e colaboradores (2017), destacaram que menos da metade dos estudos avaliados mensuraram a confiabilidade interobservador e, aos que realizaram, a classificação de kappa variou de regular ($k = 0,34-0,40$) a perfeita concordância ($k = 0,86-0,89$). Neste estudo, para os três cenários avaliados, observou-se concordância moderada

($k=0,084$, IC 95% 0,414 - 0,742; $k=0,094$, IC 95% 0,237 - 0,605; $k= 0,225$, IC 95% 0,034 - 0,916) (HIBBERT, MOLLOY, HOOPER et al., 2016).

A moderada concordância interobservadores não necessariamente invalida o método, pois pode ser causada por deficiências no entendimento dos conceitos necessários para identificação de um EAM. A definição de EAM vai além da identificação de *triggers*. É preciso que os observadores possuam conhecimento clínico atualizado, sobre as alterações não intencionais decorrentes do uso de medicamentos. Neste estudo, ocorreu o primeiro contato com utilização da metodologia para ambas as revisoras primárias. Além disso, o grau de concordância pode ter sofrido influência do tamanho da amostra. Sugere-se que, o aumento da experiência na aplicação da metodologia, pode ocasionar resultados de confiabilidade mais satisfatórios. Isso também pode indicar a necessidade em dedicar maior tempo ao treinamento prévio à aplicação da metodologia, direcionado aos participantes da revisão de prontuários, com maior discussão teórico-prática para alinhamento do entendimento dos conceitos relacionados. Independente do grau de concordância encontrado, os estudos que visam mensurar a incidência de EAM, bem como categorizar a gravidade dos eventos, possibilitam o conhecimento do cenário relacionado à segurança do paciente e da cadeia medicamentosa e, por isso, necessitam ser valorizados, pois possibilitam melhorias ao longo do tempo. Em contrapartida, estabelecer uma meta para o grau de concordância interobservadores, principalmente quando há diferentes classes profissionais envolvidas, pode ser um desafio em projetos de melhoria, uma vez que a identificação de EAM depende, em partes, de uma análise subjetiva e de conhecimentos técnicos prévios. Nesse contexto, pode-se tornar dificultosa a padronização do processo de análise e definição de EAM (ZEGERS, BRUIJNE, WAGNER et al., 2010).

Embora tenham sido descritos resultados significativos sobre o tema proposto, este estudo apresenta algumas limitações. A pesquisa por EAM seguiu as recomendações do GTT/IHI, quanto ao tamanho amostral, tempo de análise de registros e randomização quinzenal, porém foi aplicado apenas a lista de *triggers* do módulo medicamentos, ao contrário do que a metodologia aconselha. Esse fato pode ter influenciado nos resultados encontrados, e pode ter restringido a identificação de tipos de eventos e medicamentos relacionados. Em contrapartida, diferente de outros estudos citados nesta pesquisa, a seleção de apenas uma lista de *triggers* pode ter impactado nas taxas de EAM encontradas, uma vez que as pesquisadoras usufruíram de maior tempo para identificação de uma lista menor de rastreadores, que pode ter contribuído com uma maior qualidade da revisão de registros e, conseqüentemente, no número de *triggers*

e EAM identificados. A opção por utilizar apenas o módulo de medicação, pautou-se na inexperiência das revisoras quanto a aplicação da metodologia.

Além disso, a mensuração do risco a partir das variáveis clínicas e demográficas, pode ter sofrido influência do tamanho da amostra, uma vez que amostras pequenas tendem a apresentar maior variabilidade, podendo sub ou superestimar uma variável. Somado a isso, o período ao qual foi realizado o estudo pode ter tendenciado o perfil de pacientes. Mesmo assim, as variáveis preditoras para ocorrência de EAM encontradas neste estudo, foram corroboradas por outras pesquisas já realizadas sobre o assunto. Isso pode indicar a necessidade de validação do modelo de regressão múltipla, por outro estudo com maior representatividade da população analisada. Ainda, esta pesquisa não objetivou a análise de preditores a partir da classe de medicamentos relacionados aos EAM. Considera-se que esta análise pode ser bastante útil na estruturação de algoritmos eletrônicos para estratificação e priorização do acompanhamento, como por exemplo, por farmacêuticos clínicos, em pacientes com maior risco de sofrerem algum EAM, bem como direcionar alocação de recursos em saúde. A moderada confiabilidade entre revisoras não se caracteriza como uma limitação, pois pode ter sido influenciada pelo curto período de estudo e inexperiência a respeito da aplicação da metodologia por ambas as revisoras primárias. Importante destacar que as variáveis preditoras encontradas nesse estudo, podem não ser reproduzidas em outros hospitais, pois depende das características epidemiológicas e perfil de atendimento da instituição.

Além disso, apesar da grande relevância, este estudo não focou na análise de impacto econômico gerado pelos EAM. A variável financeira coletada, refere-se apenas ao custo total da internação dos pacientes que compuseram a amostra. Apesar de haver diferença significativa entre os dois grupos analisados, destaca-se que o custo total de tratamento não é a metodologia mais indicada para avaliação desta variável, uma vez que possui muitos vieses que podem estar relacionados aos custos empregados para controle e tratamento da doença de base, não relacionados aos eventos identificados, como: medicamentos utilizados, exames para diagnóstico, necessidade de intervenção cirúrgica ou internação e unidade de terapia intensiva.

Enquanto perspectivas futuras, além da produção de conteúdo científico, este estudo poderá servir como direcionador para ajuste de alguns protocolos de uso de medicação na instituição. Além disso, para compartilhar o conhecimento e resultados encontrados, este trabalho será apresentado a alta liderança, bem como demais profissionais da instituição. Esta, será uma oportunidade para discutir sobre eventos adversos, revisar conceitos relacionados ao

tema e discutir sobre os riscos relacionados ao uso de medicamentos e estratégias para prevenção ou mitigação de dano aos indivíduos.

6 CONCLUSÕES

A aplicação de uma lista de *triggers* pré-definidos, proposto pela ferramenta desenvolvida pelo IHI, adaptada à realidade da instituição, permitiu identificar a incidência de EAM ocorridos em pacientes adultos de uma instituição de saúde hospitalar, em taxas superiores ou similares as já publicadas em outros estudos brasileiros. Além disso, nenhum dos EAM sinalizados haviam sido notificados ao setor de segurança do paciente deste mesmo estabelecimento de saúde. Isso pode indicar que a metodologia de busca de eventos adversos por rastreadores pode trazer benefícios no levantamento de informações a respeito do dano causado por medicamentos, e apoiar projetos de melhoria que tenham como objetivo tornar o processo de uso de medicamentos mais seguro, podendo ser complementar aos sistemas de notificação de incidentes. Embora a metodologia seja originalmente desenvolvida para aplicação retrospectiva, considera-se que a aplicação da lista de *triggers* de modo prospectivo, poderá ser mais efetiva no que se refere a ação imediata para mitigação de dano e correção de processos.

Os resultados encontrados nessa pesquisa também indicam a necessidade da aplicação de ferramentas que visem identificar a ocorrência de EAM na comunidade, para que seja possível desenvolver ações em saúde voltadas à redução de danos, bem como prevenir a ocorrência de admissões hospitalares causadas por medicamentos.

Todavia, apesar da praticidade da metodologia e facilidade de acesso a materiais orientativos para sua aplicação, a depender da estrutura de recursos humanos disponível na instituição, poderá tornar-se inviável a execução periódica da ferramenta a longo prazo. Uma alternativa a isso é a possibilidade de informatização da lista de rastreadores, para que possa ser acompanhada em tempo real, por um profissional de saúde. Nesse contexto, a adaptação da lista de *triggers*, de acordo com as características clínico-epidemiológicas da população de estudo, bem como selecionar aqueles com maior valor preditivo positivo, pode traduzir-se em benefícios quanto ao aumento de sensibilidade da ferramenta, redução do tempo despendido para revisão dos prontuários e melhor custo-efetividade, principalmente se aplicado de modo prospectivo.

Para os cenários propostos analisados neste estudo, foi encontrado concordância moderada entre as revisoras primárias. Ambas, não possuíam experiência prévia na aplicação da ferramenta e, portanto, deve-se considerar o período de conhecimento e aprendizagem.

Apesar disso, as taxas encontradas foram semelhantes a outros já publicados. Para aplicação da ferramenta, é necessário que os profissionais estejam alinhados quanto aos conceitos e metodologia da ferramenta e, por isso o treinamento inicial é fundamental. Acredita-se que a experiência na aplicação do método, esteja diretamente relacionada a melhora da sensibilidade da ferramenta. Como neste estudo participaram apenas profissionais farmacêuticos, não foi possível avaliar o grau de concordância interobservador entre diferentes classes profissionais. Entretanto, os resultados encontrados podem indicar que esses profissionais sejam estratégicos para a identificação de EAM no contexto hospitalar.

Com base neste estudo, possuir alergia a medicamentos, a quantidade de medicamentos utilizados, internação clínica não cirúrgica e estar sob cuidados da especialidade de clínica médica, foram fatores que predisuseram a ocorrência de EAM, assim como os analgésicos, medicamentos utilizados na diabetes e antibacterianos para uso sistêmico foram os subgrupos terapêuticos mais frequentemente relacionados aos EAM. Apesar do tempo de internação ser significativamente maior no grupo de pacientes que sofreram ao menos um EAM, não foi uma variável preditora no modelo de regressão logística multivariada, indicando que pode ser necessário a realização de estudos complementares para avaliação do verdadeiro impacto desta variável na ocorrência de EAM no contexto hospitalar. Esses achados podem ser utilizados para orientar a equipe multiprofissional quanto à priorização para o monitoramento de pacientes adultos, internados em estabelecimento de saúde, no que se refere à prevenção de danos relacionados ao uso de medicamentos. Entretanto, devido ao período ao qual foi realizado este estudo, pode ter ocorrido viés quanto ao perfil clínico-epidemiológico da população de estudo, podendo ser necessária a realização de pesquisas adicionais para confirmação das hipóteses testadas.

A aplicação da ferramenta, e conhecimento da incidência de EAM, contribuiu para um diagnóstico local dos riscos relacionados à utilização de medicamentos, tanto institucionais como comunitários. A partir disso, os resultados podem impulsionar a necessidade de desenvolvimento de estratégias que visem fortalecer o uso racional de medicamentos, redução de danos, priorização da segurança do paciente e melhoria da qualidade da assistência prestada.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, S.M., ROMUALDO, A., FERRARESI, A.A., ZELEZOGLO, R., MARRA, A.R., EDMOND, M.B. Use of a trigger tool to detect adverse drug reactions in an emergency department. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v.18, n.71, 2017.

ANACLETO, T. A., ROSA, M. B., NEIVA, H. M., MARTINS, M. A. P. Erros de Medicação: Farmácia Hospitalar. **Revista Pharmacia Brasileira**, v. 74, n. 24, 2010.

ANDERMANN, A., GINSBURG, L., NORTON, P., ARORA, N., BATES, D., WU, A., LARIZGOITIA, I. Core competencies for patient safety research: a cornerstone for global capacity strengthening. **BMJ Quality & Safety**, v.20, n.1, p. 96-101, 2011.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - **RDC nº 4, de 10 de fevereiro**. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Brasília, 2009.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - **RDC nº 36, de 25 de julho**. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Brasília, 2013.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Implantação do Núcleo de Segurança do Paciente em Serviços de Saúde** – Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. Brasília; 2016.

ANDERMANN, A., WU, A.W., LASHOHER, A., NORTON, P., KUMAR, N., BATES, D.W., LARIZGOITIA, I. Case Studies of Patient Safety Research Classics to Build Research Capacity in Low- and Middle-Income Countries. **Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety**, v. 39, n. 12, p. 553-60, 2013.

ARANAZ-ANDRÉS, J. M., AIBAR-REMÓN, C., LIMÓN-RAMÍREZ, R., AMARILLA, A., RESTREPO, F.R., URROZ, O., SARABIA, O., GARCÍA-CORCUERA, L.V., TEROL-GARCÍA, E., AGRA-VARELA, Y., GONSETH-GARCÍA, J., BATES, D.W., LARIZGOITIA, I. Prevalence of adverse events in the hospitals of five Latin American countries: results of the 'Iberoamerican Study of Adverse Events' (IBEAS). **BMJ Quality & Safety**, v. 20, n. 12, p. 1043-51, 2011.

ARONSON, J.K., FERNER, R.E. Clarification of Terminology in Drug Safety. **Drug Safety**, v. 28, n.10, p. 851-870, 2005.

BATISTA, J., DREHMER, A.C., TAPOROSKY, ALPENDRE, F.T., ROCHA, D.J.M., BRANDÃO, M.B., MAZIERO, E.C.S. Prevalence and avoidability of surgical adverse events in a teaching hospital in Brazil. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 27, 2019.

BAKER, G. R., NORTON, P.G., FLINTOFT, V., BLAIS, R., BROWN, A., COX, J., ETHELLETS, E., GHALI, W.A., HÉBERT, P., MAJUMDAR, S.R., O'BEIRNE, M., BATES, D.W., SPELL, N., CULLEN, D.J., BURDICK, E., LAIR, N., PETERSEN, L.A., SMALL, S.D.,

SWEITZER, B.J., LEAPE, L.L. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. **JAMA**, v. 277, nº 4, p. 307-311, 1997.

BEIJER, H.J.M., BLAEY, C.J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. **Pharmacy World & Science**, v. 24, n. 2, 2002.

BOHOMOL, E.; RAMOS, L. Erro de medicação: importância da notificação no gerenciamento da segurança do paciente. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 60, n. 1, p. 32–36, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. **Avaliação de Tecnologias em Saúde: Ferramentas para a Gestão do SUS**. Brasília – DF; 2009.

BRENNAN, A. T., LEAPE, L.L., LAIRD, N.M., HEBERT, L., LOCALIO, A.R., LAWTHERS, A.G., NEWHOUSE, J.P., WEILER, P.C., HIATT, H.H. incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients - Results of the Harvard Medical Practice Study. **The New England Journal of Medicine**, v. 324, p. 370 - 376, 1991.

CANO, F.G., ROZENFELD, S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. **Cadernos de Saúde Pública**, n. 25, 2009.

CARAYON, P., WOOD, K.E. Patient Safety: The Role of Human Factors and Systems Engineering. **Studies in Health Technology and Informatics**, v. 153, p. 23 - 46, 2010.

CULLEN, D.J., SWEITZER, B.J., BATES, D.W., BURDICK, E., EDMONDSON, A., LEAPE, L.L. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. **Critical Care Medicine**, v. 25, n. 8, p.1289 -1297, 1997.

CHRISTIAANS-DINGELHOFF, I., SMITS, M., ZWAAN, L., LUBBERDING, S., WAL, G.V.D., WAGNER, C. To what extent are adverse events found in patient records reported by patients and healthcare professionals via complaints, claims and incident reports? **BMC Health Services Research**, v. 11, n. 1, 2011.

CLASSEN, D.C., PESTOTNIK, S.L., EVANS, R.S., BURKE, J.P. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. **JAMA**, v. 266, n. 20, p. 2847 - 2851, 1991.

CLASSEN, D.C., RESAR, R., GRIFFIN, F., FEDERICO, F., FLANKEL, T., KIMMEL, N., WHITTINGTON, J.C., FRANKEL, A., SEGER, A., JAMES, B.C. ‘Global Trigger Tool’ shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. **Health Affairs**, v. 30, n. 4, p. 581-589, 2011.

DAIBERT, P. B. **Impacto econômico e assistencial das complicações relacionadas à internação hospitalar**. 2015. 89f. Dissertação (Mestrado em Infectologia e Medicina Tropical) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

DAVIES, E.C., GREEN, C.F., TAYLOR, S., WILLIAMSON, P.R., MOTTRAM, D.R., PIRMOHAMED, M. Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patient-Episodes. **PLoS One**, v. 4, n. 2, 2009.

DERFLINGHER, L.P., REID, R.J., SHEPS, S., TAMBLYN, R. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. **CMAJ**, v. 170, n. 11, p. 1678 - 86, 2004.

DONABEDIAN, A. The seven pillars of quality. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v.114, n.11, p. 1115-8, 1990.

DONALDSON, L. (org.). **An organisation with a memory**: report of an expert group on learning from adverse events in the NHS chaired by the chief medical officer. London: The Stationery Office, 2000. 92 p.

DONALDSON, L.J., KELLEY, E.T., KUMAR, N.D., KIENY, M.P., SHEIKH, A. Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge. **The Lancet**, v. 389, n. 10080, p.1680 - 1681, 2017.

EGGINS, S., SLADE, D. Communication in Clinical Handover: Improving the Safety and Quality of the Patient Experience. **Journal of Public Health Research**, n. 4, v. 3, p. 666, 2015.

FERNER, R. E.; ARONSON, J. K. EIDOS: a mechanistic classification of adverse drug effects. **Drug Safety**, v.33, n.1, p.15 - 23, 2010.

FILHO, J.M.J., ASSUNÇÃO, A.A., ALGRANTI, E., GARCIA, E.G., SAITO, C.A., MAENO, M. A saúde do trabalhador e o enfrentamento da COVID-19. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v.45, 2020.

GIRAUD, T., DHAINAUT, J.F., VAXELAIRE, J.F., JOSEPH, T., JOURNOIS, D., BLEICHNER, G., SOLLET, J.P., CHEVRET, S., MONSALLIER, J.F. Iatrogenic complications in adult intensive care units: a prospective two-center study. **Critical Care Medicine**, v. 21, n. 1, p. 40 - 51, 1993.

GIORDANI, F., ROZENFELD, S., MARTINS, M. Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v.15, n. 71, 2014.

GIORDANI, F., ROZENFELD, S., OLIVEIRA, D.F.M., VERSA, G.L.G.S., TERCENIO, F.S., CALDEIRA, L.F., ANDRADE, L.C.G. Surveillance of adverse drug events in hospitals: implementation and performance of triggers. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, n. 3, 2012.

GRIFFIN, F., RESAR, R. **IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events**. 2. ed. Cambridge: Institute for Healthcare Improvement, 2009.

HARTWIG, S.C., DINGER, S.D., SCHNEIDER, P.J. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v.48, p. 2611-2616, 1991.

HIBBERT, P.D., MOLLOY, C.J., HOOPER, T.D., WILES, L.K., RUNCIMAN, W.B., LACHMAN, P., MUETHING, S.E., BRAITHWAITE, J. The application of the Global Trigger Tool: a systematic review. **International Journal for Quality in Health Care**, v. 28, n. 6, p. 640-9, 2016.

HOONHOUT, L., BRUIJNE, M.C., WAGNER, C., ZEGERS, M., WAAIJMAN, R., SPREEUWENBERG, P., ASSCHEMAN, H., WAL, G. V.D., TULDER, M.W.V. Direct medical costs of adverse events in Dutch hospitals. **BMC health services research**, London, v. 9, p. 27, 2009.

JI, H.H., SONG, L., XIAO, J.W., GUO, Y.X., WEI, P., TANG, T.T., TIAN, X.J., TANG, X.W., JIA, Y.T. Adverse drug events in Chinese pediatric inpatients and associated risk factors: a retrospective review using the Global Trigger Tool. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 2018.

KARCH, F.E., LASAGNA, L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 21, n.3, p. 247 - 254, 1977.

KIGUBA, R., KARAMAGI, C., BIRD, S.M. Incidence, risk factors and risk prediction of hospital-acquired suspected adverse drug reactions: a prospective cohort of Ugandan inpatients. **BMJ Open**, v. 7, n. 1, 2017.

KLACK, K., CARVALHO, J.F. Vitamina K: metabolismo, fontes e interação com o anticoagulante varfarina. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n. 6, 2006.

KOHN, L. T.; CORRIGAN, J. M.; DONALDSON, M. S. **To err is human: building a safer health system**. Washington (DC): National Academy Press, 2000.

KRAMER, M.S., LEVENTHAL, J.M., HUTCHINSON, T.A., FEINSTEIN, A.R. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. III. Results of tests among clinicians. **JAMA**, v. 18, 1979.

INSTITUTO PARA AS PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS (ISMP). Medicamentos Potencialmente Perigosos de uso hospitalar e ambulatorial – Listas atualizadas 2019. **Boletim ISMP**, v. 8, n. 1, 2019a.

INSTITUTO PARA AS PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE Medicamentos (ISMP). Prevenção de erros de medicação entre pacientes com diabetes. **Boletim ISMP**, v. 8, n. 6, 2019b.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v.33, n.1, p.159-174, 1977.

LEAPE, L.L. Scope of Problem and History of Patient Safety. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 35, p. 1-10, 2008.

LEAPE, L., BERWICK, D., CLANCY, C., CONWAY, J., GLUCK, P., GUEST, J., LAWRENCE, D., MORATH, J., O'LEARY, D., O'NEILL, P., PINAKIEWICZ, D., ISAAC, T. Transforming healthcare: a safety imperative. **Quality & Safety in Health Care**, v. 18, p. 424 - 428, 2009.

LEAPE, L.L., BRENNAN, T.A., LAIRD, N., LAWTHERS, A.G., LOCALIO, A.R., BARNES, B.A., HEBERT, L., WEILER, P.C., HIATT, H. The Nature of Adverse Events in Hospitalized Patients — Results of the Harvard Medical Practice Study II. **The New England Journal of Medicine**, v. 324, p. 377 - 384, 1991.

LISBY M., NIELSEN, L.P., BROCK, B., MAINZ, J. How are medication errors defined? A systematic literature review of definitions and characteristics. **International Journal for Quality in Health Care**, v.22, p. 507 - 518, 2010.

LÓPEZ, M.J.O., RODRIGUEZ, B. C., ENCINAS, M. P., JANÉ, C.C., ALONSO, M.J.T., MUÑOZ, T. S. Actualización de la calssificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000. **Farmacia Hospitalar**, v.32, n.1, p. 38 - 52, 2008.

MARODIN, G., GOLDIM, J.R. Confusões e ambigüidades na classificação de eventos adversos em pesquisa clínica. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.43, n. 3, 2009.

MARTINS, A. C. M.; GIORDANI, F.; ROZENFELD, S. Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational studies. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v.39, n.6, p. 609 - 620, 2014.

MARTINS, M., TRAVASSOS, C., MENDES, W., PAVÃO, A.L.B. Hospital deaths and adverse events in Brazil. **BMC Health Services Research**, v. 11, n. 223, 2011.

MASNOON, N., SHAKIB, S., KALISCH-ELLETT, L., CAUGHEY, G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. **BMC geriatrics**, v. 17, n.1, 2017.

MASTROIANNI, P. C.; VARALLO, F. R.; BARG, M. S.; NOTO, A. R. Contribuição do uso de medicamentos para a admissão hospitalar. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.45, n.1, p.163 - 170, 2009.

MELLO, P.A., ROCHA, B.G., OLIVEIRA, W.N., MENDONÇA, T.S., DOMINGUETI, C.P. Nefrotoxicidade e alterações de exames laboratoriais por fármacos: revisão da literatura. **Revista de Medicina (São Paulo)**, v.100, n. 2, p. 152 - 161, 2021.

MENDES, W., MARTINS, M., ROZENFELD, S., TRAVASSOS, C. The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. **International Journal for Quality in Health Care**, v. 21, n. 4, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Ministério da Saúde**; Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, 2014.

MORAES, S.M., FERRARI, T.C.A., FIGUEIREDO, N.M.P., ALMEIDA, T.N.C., SAMPAIO, C.C.J., ANDRADE, Y.C.P., BENEDITO, R.O., BELEIGOLI, A.M. Assessment of the reliability of the IHI Global Trigger Tool: new perspectives from a Brazilian study. **International Journal for Quality in Health Care**, v.33, n.1, p.1 - 7, 2021.

MORIMOTO, T.; SAKUMA, M.; MATSUI, K.; KURAMOTO, N.; TOSHIRO, J.; MURAKAMI, J.; FUKUI, T.; SAITO, M.; HIRAIDE, A.; BATES, D. W. Incidence of adverse drug events and medication errors in Japan: the JADE study. **Journal of General Internal Medicine**, v.26, n.2, p.148 - 153, 2011.

MUÑOZ-TORRERO, J.F.S., BARQUILLA, P., VELASCO, R., CAPITAN, M.D.C.F., PACHECO, N., VICENTE, L., CHICÓN, J.L., TREJO, S., ZAMORANO, J., HERNANDEZ,

A.L. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 66, p. 1257 - 1264, 2010.

MURFF, H. J., PATEL, V.L., HRIPCSAK, G., BATES, D. Detecting adverse events for patient safety research: a review of current methodologies. **Journal of Biomedical Informatics**, v.36, p. 131- 43, 2003.

NAESSENS, J.M., CAMPBELL, C.R., HUDDLESTON, J.M., BERG, B.P., LEFANTE, J.L., WILLIAMS, A.R., CULBERTSON, R.A. A comparison of hospital adverse events identified by three widely used detection methods. **International Journal for Quality in Health Care**, v. 21, n. 4, 2009.

NARANJO, C.A., BUSTO, U., SELLERS, E.M., SANDOR, P., RUIZ, I., ROBERT, E.A., JANECK, E., DOMECK, C., GREENBLATT, D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 30, n.2, p. 239 - 245, 1981.

NATIONAL PATIENT SAFETY FOUNDATION. **Free from Harm: Accelerating Patient Safety Improvement Fifteen Years after To Err Is Human**. Boston, MA: National Patient Safety Foundation; 2015. Traduzido por Proqualis/Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde/Fiocruz.

NASCIMENTO, J.C., DRAGANOV, P.B. História da qualidade em segurança do paciente. **História de enfermagem: revista eletrônica**, v.6, n.2, p.299 - 309, 2015.

NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION (NCC MERP). **About medication error**. Disponível em: <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>. Acesso em 16 de maio de 2021.

NEUHAUSER, D. Florence Nightingale gets no respect: as a statistician that is. **Quality and Safety in Health Care**, v.12, p. 317, 2003.

NATIONAL HEALTH SERVICE (NHS). Derby e Derbyshire Clinical Commissioning Group. **Deprescribing: A Practical Guide**, 2019. Disponível em: http://www.derbyshiremedicinesmanagement.nhs.uk/assets/Clinical_Guidelines/clinical_guidelines_front_page/Deprescribing.pdf. Acesso em: 01 de novembro de 2021.

NOBLAT, A.C.B., NOBLAT, L.A.C.B., TOLEDO, L.A., SANTOS, P.M., OLIVEIRA, M.G.G.O., TANAJURA, G.M., SPINOLA, S.U., ALMEIDA, J.R.M. Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n.1, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Segundo desafio global para a segurança do paciente. **Cirurgias seguras salvam vidas** (orientações para cirurgia segura da OMS). Organização Mundial da Saúde. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Rio de Janeiro: Organização Pan-Americana da Saúde; 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Estrutura conceitual da classificação internacional sobre segurança do doente**. Relatório Técnico, Lisboa, 2011.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Boas práticas de farmacovigilância para as Américas**. Washington, DC: OPAS, 2011. p.78. (Rede PAHRF Documento Técnico n.5).

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Ministério da Saúde. **Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversa a medicamentos**. Porque os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília. OPAS OMS, 2005. 18 p.

PARK, B.K., PIRMOHAMED, M., KITTERINGHAM, N.R. Idiosyncratic drug reactions: a mechanistic evaluation of risk factors. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 34, p. 377-395, 1992.

PELLISSARI, R.S.O., SANCHES, A.C.C. Eventos adversos a medicamentos associados à função renal e hipercalemia em uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 3, n. 1, p. 256 - 268, 2020.

PETERSEN, L.A., BRENNAN, T.A., O'NEIL, A.C., COOK, E.F., LEE, T.H. Does Housestaff Discontinuity of Care Increase the Risk for Preventable Adverse Events? **Annals of Internal Medicine**, v. 121, n. 11, p. 866 - 872, 1994.

PINZÓN, J. F., MALDONADO, C., DÍAZ, J.A., SEGURA, O. Costos directos e impacto sobre la morbimortalidad hospitalaria de eventos adversos prevenibles a medicamentos en una institución de tercer nivel de Bogotá. **Biomédica**, v. 31, n. 3, p. 307, 2011.

PIRMOHAMED, M.; JAMES, S.; MEAKIN, S.; GREEN, C.; SCOTT, A. K.; WALLEY, T. J.; FARRAR, K.; PARK, B. K.; BRECKENRIDGE, A. M. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. **BMJ**, v.329, n.7456, p.15 - 19, 2004.

RANG, H.P., DALE, M.M. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.

REASON, J. Human error: models and management. **BMJ**, v. 320, n.7237, p. 768 - 770, 2000.

REASON, J. Safety in the operating theatre – Part 2: Human error and organisational failure. **Quality & Safety in Health Care**, v. 14, p. 56 - 61, 2005.

REEVE, E. Deprescribing tools: a review of the types of tools available to aid deprescribing in clinical practice. **Journal of Pharmacy Practice and Research**, v. 50, p. 98 - 107, 2020.

RESAR, R.K., ROZICH, J.D., CLASSEN, D. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. **BMJ Quality & Safety**, v.12, p. 39 - 45, 2003.

RESAR, R.K., ROZICH, J.D., SIMMONDS, T., HARADEN, C.R. A Trigger Tool to Identify Adverse Events in the Intensive Care Unit. **The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety**, v.32, n.10, p. 585 - 590, 2006.

RESEARCH RANDOMIZER (versão 4.0). **Free Random Sampling and Random Assignment**. Disponível em: <http://www.randomizer.org/>. Acesso no período de 16 de julho de 2020 a 15 de janeiro de 2021

ROTHSCHILD, J.M., LANDRIGAN, C.P., CRONIN, J.W., KAUSHAL, R., LOCKLEY, S.W., BURDICK, E., STONE, P.H., LILLY, C.M., KATZ, J.T., CZEISLER, C.A., BATES, D.W. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 8, p.1694 - 700, 2005.

ROUGHEAD, E.E., GILBERT, A.L., PRIMROSE, J.G., SANSOM, L.N. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. **Medical Journal of Australia**, v.168, n. 8, p.405 - 408, 1998.

ROQUE, K. E.; MELO, E. C. P. Adaptação dos critérios de avaliação de eventos adversos a medicamentos para uso em um hospital público no estado do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.13, n.4, p.607 - 619, 2010.

ROQUE, K.E., TONINI, T., MELO, E.C.P. Eventos adversos na unidade de terapia intensiva: impacto na mortalidade e no tempo de internação em um estudo prospectivo. **Cadernos de Saúde Pública**, n. 32, v.10, 2016.

ROZENFELD, S.; GIORDANI, F.; COELHO, S. Eventos adversos a medicamentos em hospital terciário: estudo piloto com rastreadores. **Revista de Saúde Pública**, v.47, n.6, p.1102 - 1111, 2013.

ROZICH, J.D., HARADEN, C.R., RESAR, R.K. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. **Quality and Safety in Health Care**, v. 12, p. 194 - 200, 2003.

RUNCIMAN, W., HIBBERT, P., THOMSON, R., SCHAAF, T.V.D., SHERMAN, H., LEWALLE, P. **Towards an International Classification for Patient Safety: key concepts and terms**, v. 21, n.1, p. 18 - 26, 2009.

SAEDDER, E.A., LISBY, M., NIELSEN, L.P., BONNERUP, D.K., BROCK, B. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.80, n.4, p. 808 - 817, 2015.

SALDANHA, V., ARAÚJO, I.B., LIMA, S.I.V.C., MARTINS, R.R., OLIVEIRA, A.G. Risk factors for drug-related problems in a general hospital: A large prospective cohort. **PLoS One**, v.15, n. 5, 2020.

SANTOS, Paulo Caleb Júnior de Lima (ed.). **Atenção farmacêutica: contexto atual, exames laboratoriais e acompanhamento farmacoterapêutico**. São Paulo: Atheneu, 2016. 442 p.

SANTOS, S.L.F., BARROS, K.B.N.T., PRADO, R.M.S. Infecção por *Clostridium difficile* associada a antibioticoterapia: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Revista de Ciências Médicas (Campinas)**, v. 26, n. 1, p. 19-26, 2017.

SARI, A. B. A., SHELDON, T.A., CRACKNELL, A., TUMBULL, A. et al. Sensitivity of routine systems for reporting patient safety incidents in an NHS hospital: retrospective patient case note review. **BMJ**, v. 334, n. 79, 2007.

SCHIOLER, T., LIPCZAK, H., PEDERSEN, B. L., MOGENSEN, T. S., BECH, K. B., STOCKMARR, A., SVENNING, A. R. Incidence of adverse events in hospitals. A retrospective study of medical records. **Ugeskr Laeger**, v.163, n.39, p. 5370 - 5380, 2001.

SCHWENDIMANN, R., BLATTER, C., DHAINI, S., SIMON, M., AUSSERHOFER, D. The occurrence, types, consequences and preventability of in-hospital adverse events – a scoping review. **BMC Health Services Research**, v. 18, n.521, 2018.

SHANAFELT, T.D., BALCH, C.M., BECHAMPS, G., RUSSELL, T., DYRBYE, L., SATELE, D., COLLICOTT, P., NOVOTNV, P.J., SLOAN, J., FREISCHLAG, J. Burnout and medical errors among American surgeons. **Annals of Surgery**, v. 251, n. 6, p. 995 - 1000, 2010.

SILVA, A.E.B.C., CASSIANI, S.H.B., MIASSO, A.I., OPITZ, S.P. Problemas na comunicação: uma possível causa de erros de medicação. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 3, p. 272-276, 2007.

SILVA, M.D.G., MARTINS, M.A.P., VIANA, L.G., PASSAGLIA, L.G., MENEZES, R.R., OLIVEIRA, J.A.Q., SILVA, J.L.P., RIBEIRO, A.L.P. Evaluation of accuracy of IHI Trigger Tool in identifying adverse drug events: a prospective observational study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.84, p. 2252 - 2259, 2018.

SILVA, L.T., MODESTO, C.F., MARTINS, R.R., LOPES, F.M. Characterization of adverse drug events identified by trigger in Brazilian pediatric inpatients. **Jornal de Pediatria**, v.96, n. 3, p. 393 - 401, 2020.

SOUSA, P. (Org.) Segurança do paciente: criando organizações de saúde seguras. Organizado por Paulo Sousa e Walter Mendes. – 2. ed (revista e ampliada) – Rio de Janeiro, RJ: CDEAD, ENSP, Fiocruz, 2019.

SOUSA, L.A.O, FONTENELES, M.M.F., MONTEIRO, M.P., MENGUE, S.S., BERTOLDI, A.D., PIZZOL, T.S.D., TAVARES, N.U.L., OLIVEIRA, M.A., LUIZA, V.L., RAMOS, L.R., FARIAS, M.R., ARRAIS, P.S.D. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.34, n.4, 2018.

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 Services Research**, v. 11, n. 134, 2011.

STAVERT, R.R., LOTT, J.P. The Bystander Effect in Medical Care. **The New England Journal of Medicine**, v. 368, p. 8 - 9, 2013.

TELES, J.S., FUKUDA, E.Y., FEDER, D. Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos. **Enstein**, v.10, n.1, p. 110 - 115, 2012.

THOMAS, E. J.; PETERSEN, L. A. Measuring Errors and Adverse Events in Health Care. **Journal of General Internal Medicine**, v. 18, n. 1, p. 61 - 67, 2003.

THOMAS, E. J., STUDDERTM D.M., BURSTIN, H.R., ORAV, E.J., ZEENA, T., WILLIAMS, E.J., HOWARD, K.M., WEILER, P.C., BRENNAN, T.A. Incidence and types of

adverse events and negligent care in Utah and Colorado. **Medical Care**, v. 38, n. 3, p. 261-71, 2000.

URBINA, O., FERRÁNDEZ, O., LUQUE, S., GRAU, S., MOJAL, S., PELLICER, R., RIU, M., SALAS, E., COMIN-COLET, J. Patient risk factors for developing a drug-related problem in a cardiology ward. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 11, p. 9 - 15, 2015.

VARALLO, F.R., CAPUCHO, H.C., PLANETA, C.S., MASTROIANNI, P.C. Possible adverse drug events leading to hospital admission in a Brazilian teaching hospital. **CLINICS**, v. 69, n. 3. p.163 - 167, 2014.

VICENT, C., AMALBERTI, R. **Cuidado de Saúde mais Seguro Estratégias para o cotidiano do cuidado**: 1ª ed. Rio de Janeiro: Proqualis, ICICT/Fiocruz, 2016.

VRIES, E.N., RAMRATTAN, M.A., SMORENBURG, S.M., GOUMA, D.J., BOERMEESTER, M.A. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. **Qual Saf Health Care**, v.17, n.3, p.216–223, 2008.

WILSON, R. M., RUNCIMAN, W. B., GIBBERD, R. W., HARRISON, B. T., NEWBY, L., & HAMILTON, J. D. The Quality in Australian Health Care Study. **The Medical Journal of Australia**, v.163, n.9, p. 458 - 471, 1995.

WHO: World Health Organization. **Patient safety: rapid assessment methods for estimating hazards**. Report of the WHO Working Group meeting. Geneva, 2002.

WHO: World Health Organization. **World Alliance for Patient Safety Forward Programme**. Geneva, october, 2004.

WHO: World Health Organization. **The Research Priority Setting Working Group of the World Alliance for Patient Safety**. Summary of the Evidence on Patient Safety: Implications for Research. Geneva, 2008.

WHO: World Health Organization. **World Alliance for Patient Safety, Taxonomy: The Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety: final technical report**. Geneva; 2009a.

WHO: World Health Organization. **Global Priorities for Patient Safety Research: Better knowledge for safer care**. Geneva; 2009b.

WHO: World Health Organization. **Patient Safety Research: A guide for developing training programmes**. Geneva, 2012.

WHO: World Health Organization. **Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety**. Geneva, 2017.

WILSON, R. M., MICHEL, P., OLSEN, S., GIBBERD, R. W., VINCENT, C., EL-ASSADY, R. Patient safety in developing countries: retrospective estimation of scale and nature of harm to patients in hospital. **BMJ**, n.344, p. 1 - 14, 2012.

WILSON, R.M., RUNCIMAN, W.B., GIBBERD, R.W., HARRISON, B.T., NEWBY, L., HAMILTON, J.D. The Quality in Australian Health Care Study. **The Medical Journal of Australia**, v.163, n. 9, p.458 - 471, 1995.

WOLFE, D., YAZDI, F., KANJI, S., BURRY, L., BECKID, A., BUTLER, C., ESMAELISARAJ, L., HAMEL, C., HERSI, M., SKIDMORE, B., MOHERID, D., HUTTONID, B. Incidence, causes, and consequences of preventable adverse drug reactions occurring in inpatients: A systematic review of systematic reviews. **PLOS ONE**, v. 13, n.10, 2018.

WOLOSHYNOWYCH, M., NEALE, G., VINCENT, C. Case record review of adverse events: a new approach. **Quality and Safety in Health Care**, v. 12, p. 411 - 415, 2003.

ZARGARZADEH, A.H., EMAMI, M.H., HOSSEINI, F. Drug-related hospital admissions in a generic pharmaceutical system. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 34, n. 5, p. 494 - 498, 2007.

ZEGERS, M., BRUIJNE, A.C., WAGNER, C., GROENEWEGEN, P.P., WAL, G., VET, H.C.W. The inter-rater agreement of retrospective assessments of adverse events does not improve with two reviewers per patient record. **Journal of Clinical Epidemiology**, v.63, n.1, p. 94 - 102, 2010.

APÊNDICE A: Roteiro de estudo para identificação de *triggers* e EAM.

Triggers para identificação de eventos adversos a medicamentos (EAM)*		Localização no prontuário	
Código	Trigger	Significado	
M1	Cultura positiva Clostridium Difficile	C. difficile é a causa mais comum de colite associada a antibióticos e é tipicamente adquirida em hospital. Medicamentos que apresentam maior risco: Cefalosporinas (particularmente de 3ª geração), Penicilinas (particularmente ampicilina e amoxicilina), Clindamicina, Fluoroquinolonas. Para ser um EA é preciso haver associação com um medicamento.	Resultado de exames laboratoriais e diagnóstico de colite pseudomembranosa (em evoluções médicas).
M2	Tempo de protrombina (PT) > 100 segundos	Medidas elevadas de KPTT pode ocorrer quando há uso de heparina. Somente KPTT elevado não significa um evento adverso. Para isso, deverá haver manifestação clínica, como: sangramento, contusões ou hematomas.	Resultados de exames laboratoriais, evoluções médicas/enfermagem, uso de protamina.
M3	Razão normalizada internacional (RNI) > 6	Medida elevada de RNI pode ocorrer quando há uso de anticoagulante (varfarina). Somente RNI elevado não significa um evento adverso. Para isso, deverá haver manifestação clínica, como: sangramento, contusões ou hematomas.	Resultados de exames laboratoriais e evoluções médicas/enfermagem, prescrição (suspendida abrupta de varfarina).
M4	Glicose sérica ou capilar < 50 mg/dL	Pode estar relacionado ao uso de hipoglicemiantes orais ou insulinas, por exemplo. Entretanto, presença apenas de hipoglicemia não é um EAM. Deverá estar associado a uma manifestação clínica, como: letargia, confusão mental ou sudorese, por exemplo.	No registro de sinais vitais, evolução médica, evolução de enfermagem, prescrição de enfermagem (Hgt).
M5	Aumento de creatinina duas vezes o valor basal (> 1,5 mg/dL) ou aumento de ureia.	Revisar registros laboratoriais. Se houver uma mudança de duas vezes maior que o <i>baseline</i> , revisar registros de administração de medicamentos, principalmente para os conhecimentos nefrotóxicos. Revisar evoluções médicas para identificação de outras causas de insuficiência renal, par avaliar se não é progressão da doença.	Resultado de exames laboratoriais.
M6	Administração de vitamina K (fitomenadiona) IM/IV	Se a vitamina K foi usada como resposta a um RNI prolongado, revisar registro de evidências de sangramento. Um EAM provavelmente ocorreu se houver registros de hemorragia, hematomas, sangramento gastrointestinal (GI) ou AVC hemorrágico, por exemplo.	Prescrição de medicamentos.
M7	Anti-histamínicos (fexofenadina, difendramina, prometazina ou dexclorfeniramina)	São utilizados para reações alérgicas a medicamentos, mas também pode ser utilizado como auxílio ao sono, antes da realização de exames ou para alergias sazonais. Revisar registros em prontuário para determinar se houve sintomas de reação alérgica a um medicamento.	Prescrição de medicamentos.
M8	Administração de flumazenil	Utilizado para reversão do efeito dos benzodiazepínicos. Exemplos de EAM são: hipotensão grave ou sedação prolongada.	Prescrição de medicamentos.
M9	Administração de naloxona	Naloxona é antagonista de opióides. O uso provavelmente representa um EAM, exceto em casos de abuso de drogas ou na presença de uso abusivo de drogas.	Prescrição de medicamentos.
M10	Antieméticos (metoclopramida/ Ondasetrona)	Náuseas e vômitos podem ser resultantes da administração de outros medicamentos. Anti-êméticos são comumente administrados. Quando o episódio de náusea ou vômito interfere na alimentação, recuperação pós-operatória ou alta hospitalar, sugere-se um EAM. O julgamento do revisor é necessário para determinar se houve dano.	Prescrição de medicamentos.
M11	Protamina	A protamina é indicada para neutralizar a ação anticoagulante da heparina. É considerado um EAM se for observado hemorragia, por exemplo. É muito utilizado no pós-operatório de cirurgias hepáticas.	Prescrição de medicamentos.
M12	Retirada abrupta de algum medicamento	A retirada abrupta de um medicamento é um gatilho que requer uma investigação, para determinação da causa. Uma mudança repentina na condição clínica do paciente, que requer ajuste de medicamentos está frequentemente relacionada a um EAM.	Prescrição de medicamentos.
M13	Excesso de sedação/hipotensão	Revisar evoluções médicas, de enfermagem ou da equipe multidisciplinar, para evidenciar super sedação, letargia ou parada cardiorespiratória. Revisar registros de sinais vitais para investigação de hipotensão relacionados com a administração de um sedativo, analgésico ou relaxante muscular. Overdose intencional não é considerado um EAM.	Evolução médica e de enfermagem, registro de sinais vitais.
M14	Outros	Utilizar este trigger para EAM identificados por gatilhos não descritos nessa lista.	Registros diversos em prontuário.

* Adaptado pela pesquisadora, a partir da lista de Triggers, do Módulo de Medicamentos, da ferramenta Global Trigger Tool, IHI (GRIFFIN, BESAR, 2009).

APÊNDICE B: Formulário 01 - Dados gerais

FORMULÁRIO 01 - Dados gerais		
Nº atendimento:	Idade:	Unidade:
Data admissão*: __/__/__	Tempo internação:	
Data da alta**: __/__/__	Gênero: () 0- Masculino () 1- Feminino	
Informações clínicas		
Motivo da internação:		
Comorbidades:		
Desfecho	<input type="checkbox"/> 1- Alta melhorada <input type="checkbox"/> 2- Óbito <input type="checkbox"/> 3- Transferência p/ outro hospital	
Histórico de saúde***	Alergia à medicamentos () 0- Não () 1- Sim. Qual(is)?	
	Medicamentos de uso crônico: () 0- Não () 1- Sim. Qual(is)?	
Cuidados envolvidos		
Assinalar qual a especialidade clínica responsável pelos cuidados ao paciente. Obs.: Se houver mais de uma clínica envolvida, assinalar ambas opções.		
() 1- Cardiologia	() 7- Urologia	
() 2- Clínica médica	() 8- Cirurgia Vascular	
() 3 - Cuidados paliativos	() 9- Cirurgia Geral	
() 4- Neurocirurgia	() 10- Cirurgia Cardiovascular	
() 5- Neurologia	() 11- Gastroenterologia	
() 6- Pneumologia	() 12- Outra. Qual?	
Observações:		Data:
*Data da admissão hospitalar; ** Data de alta hospitalar; ***Registro em prontuário eletrônico.		

APÊNDICE E: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde.

Prezado (a) participante,

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa intitulada **“USO DE RASTREADORES NA ESTIMATIVA DE OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS À MEDICAMENTOS EM UNIDADE DE CLÍNICA MÉDICA ADULTO.”** que será conduzida nesta instituição ASSOCIAÇÃO CONGREGAÇÃO DE SANTA CATARINA – HOSPITAL SANTA ISABEL (Blumenau, Santa Catarina), pela pesquisadora responsável Leticia Mara Pisetta, farmacêutica nesse hospital e inscrita no Programa de Pós Graduação em Farmacologia, na modalidade Mestrado Profissional, da Universidade Federal de Santa Catarina (Florianópolis, Santa Catarina).

Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador. Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com a pesquisadora. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

O objetivo desse estudo consiste em identificar os eventos adversos à medicamentos, e estimar a taxa em que ocorrem, em uma unidade de clínica médica adulto, através da metodologia de busca por rastreadores para identificação de eventos adversos. Essa ferramenta fundamenta-se na revisão manual e sistematizada, de partes específicas do prontuário médico, de uma amostra de prontuários, em um tempo determinado, na busca por rastreadores padronizados para esse estudo. Um rastreador é um termo utilizado para descrever uma situação sentinela, que poderá levar à identificação de um evento adverso à medicamento.

Para isso, serão realizados encontros quinzenais, onde serão revisados os prontuários selecionados, de forma independente. Após a análise e identificação dos rastreadores, e preenchimento dos formulários padronizados para esse estudo, todos os revisores que aceitarem participar da pesquisa, se encontrarão para discussão dos eventos e definição da gravidade do dano que ele possa ter ocasionado. Antes da data de início da pesquisa, que irá ocorrer de fevereiro à agosto de 2020, você receberá um treinamento pela pesquisadora desse estudo, para conhecer a metodologia que será utilizada e para receber instruções de como os formulários deverão ser preenchidos.

Estudo pretende direcionar os esforços na detecção e análise de EAM que ocorrem na instituição de saúde, permitindo assim a compreensão de possíveis falhas no sistema de medicação, reflexão crítica a respeito dos processos envolvidos no cuidado ao paciente, e implementação de estratégias destinadas a redução da taxa de eventos, bem como a prevenção e promoção de barreiras destinadas a garantia da segurança do paciente. Além disso, ele irá possibilitar a mensuração dos custos envolvidos à instituição quando na ocorrência de um evento adverso.

A sua participação será voluntária. O(a) senhor(a) não pagará, nem será remunerado por sua participação.

Você poderá esclarecer dúvidas relacionadas à pesquisa em qualquer momento. As informações fornecidas para a pesquisa serão confidenciais, ou seja, seu nome e todos os seus dados serão mantidos

sob sigilo durante toda a pesquisa. Os pesquisadores serão os únicos a terem acesso aos seus dados. No entanto há, mesmo que pequeno, o risco de ocorrer a quebra de sigilo de forma involuntária ou intencional, por exemplo, por perda ou roubo de documentos, mas tentaremos evitar ao máximo que isto ocorra e, caso ocorra, serão tratados em termos legais, por esta pesquisadora.

Os resultados dessa pesquisa somente serão divulgados com objetivo científico e poderão ser utilizados para a publicação em revistas científicas, apresentação em congressos, entre outros, onde seu nome ou alguma informação relacionada à sua privacidade não serão revelados.

Você não terá nenhum custo ou vantagem financeira pela participação nesta pesquisa, como também não terá nenhuma despesa devido a sua participação na mesma e, caso isso venha a ocorrer de forma extraordinária e inesperada, você será ressarcido em termos legais, por esta pesquisadora. Se ocorrer algum prejuízo material ou imaterial decorrente desse estudo, você poderá solicitar indenização de acordo com a legislação vigente. Ainda assim, a pesquisadora compromete-se com o cumprimento das exigências contidas nos itens IV. 3 e IV. 4 da referida resolução que rege esse termo.

Se você tiver dúvidas em relação à pesquisa ou não quiser mais que seus dados sejam utilizados, você poderá entrar em contato comigo pelos telefones (47) 3721-2685 (Hospital Santa Isabel – Farmácia Central), ou (48) 9 9998-1116 (telefone pessoal), ou vir pessoalmente à farmácia central do Hospital Santa Isabel (Rua Marechal Floriano Peixoto, nº 300, Centro, Blumenau). Informo ainda o telefone (48) 3721-6094 e e-mail (cep.propesq@contato.ufsc.br), do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC, localizado no Prédio Reitoria II, na Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401, Trindade, Florianópolis/SC, CEP 88.040-400.

Caso seja de seu interesse, os resultados dessa pesquisa poderão ser-lhe repassados após a finalização do estudo. Para isso, é necessário apenas informar um e-mail para contato. Como garantia, este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será impresso em duas vias, sendo que você ficará com posse de uma, assinada e rubricada pela pesquisadora, na presença de uma testemunha. Guarde sua via, pois ela lhe fornece informações de contato e garante seus direitos como participante na pesquisa. Para finalizar, declaro que toda esta pesquisa está adequada com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde sob o nº 466, de 12 de dezembro de 2012, que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Em caso de dúvidas sobre os aspectos éticos dessa pesquisa, você poderá entrar em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa da Associação Congregação de Santa Catarina**, localizado à Rua Cincinato Braga, 144- 7º andar- Bela Vista- São Paulo/SP- CEP 01.333-010 nos telefones (11) 3016-4222 ou (11) 3016-3221 de segunda a sexta das 08h às 17h.

Além disso, você também poderá entrar em contato com:

Leticia Mara Pisetta, Farmacêutica hospitalar do Hospital Santa Isabel, Blumenau/SC, e pesquisadora responsável por esse projeto.

Telefone: (48) 9 9998-1116, e-mail: leticiapisetta@gmail.com

Endereço: Rua Marechal Floriano Peixoto, nº 300, Centro, Blumenau – SC. Cep: 89010-506

Prof. Dr. Daniel Fernandes, orientador do projeto de pesquisa, e professor do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Telefone: (48) 3721 2470, e-mail: fernandes.d@ufsc.br

Endereço: Departamento de Farmacologia - Centro de Ciências Biológicas, Bloco D, Setor J, Bairro Córrego Grande, Florianópolis/SC.



ASSOCIAÇÃO
CONGREGAÇÃO DE
SANTA CATARINA

Comitê de Ética em Pesquisa – Universidade Federal de Santa Catarina

Prédio Reitoria II (Edifício Santa Clara), Horário:10 às 12h e 16 às 18h R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 902 – Trindade Florianópolis/SC CEP:88.040-400

Contato:(48)37216094 cep.propesq@contato.ufsc.br

A pesquisadora declara o cumprimento das exigências contidas na Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/2012, e a confiabilidade das informações acima citadas, também de acordo com a mesma resolução. Assim como a aprovação deste termo pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

Após ter sido esclarecido sobre o proposto no projeto de pesquisa intitulado ***USO DE RASTREADORES NA ESTIMATIVA DE OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS À MEDICAMENTOS EM UNIDADE DE CLÍNICA MÉDICA ADULTO.***, bem como a explicação que recebi, esclarecem todas as dúvidas quanto os procedimentos que serei submetido, riscos e benefícios esperados, assistência, sigilo e confidencialidade da pesquisa. Estou ciente ainda que posso retirar meu consentimento a qualquer momento sem prejuízo algum e que não terei qualquer despesa quanto minha participação do projeto de pesquisa acima citado.

Participante de Pesquisa:

Nome Completo do participante de Pesquisa, em letra legível

Assinatura do participante

Data (dd-mmm-aaaa)

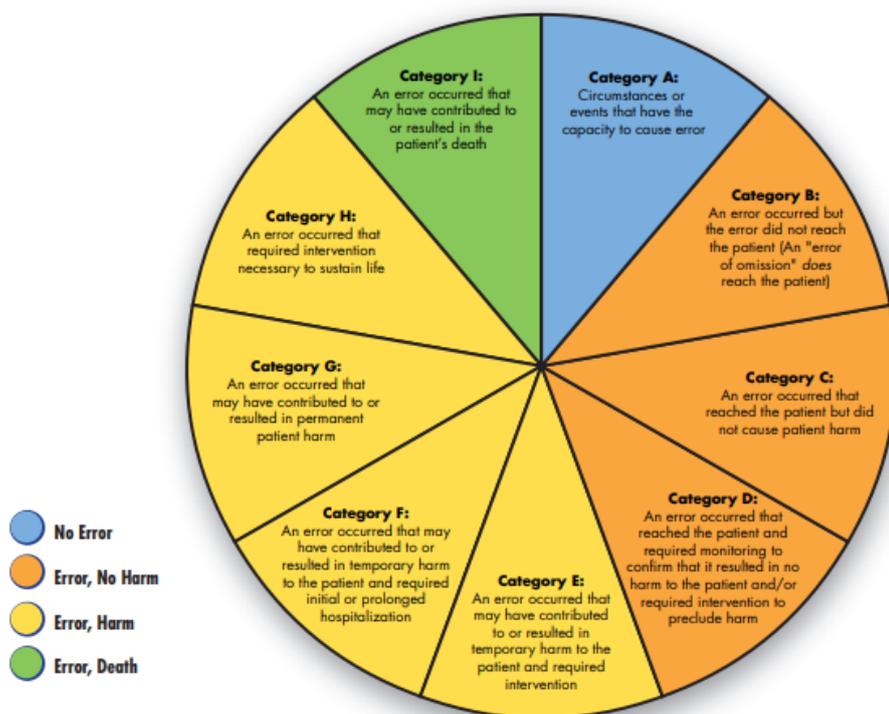
Nome Completo da pesquisadora responsável pela obtenção do consentimento, em letra legível

Assinatura da pesquisadora

Data (dd-mmm-aaaa)

ANEXO A – Categorização de dano pelo NCC MERP

NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors



Definitions

Harm

Impairment of the physical, emotional, or psychological function or structure of the body and/or pain resulting therefrom.

Monitoring

To observe or record relevant physiological or psychological signs.

Intervention

May include change in therapy or active medical/surgical treatment.

Intervention Necessary to Sustain Life

Includes cardiovascular and respiratory support (e.g., CPR, defibrillation, intubation, etc.)

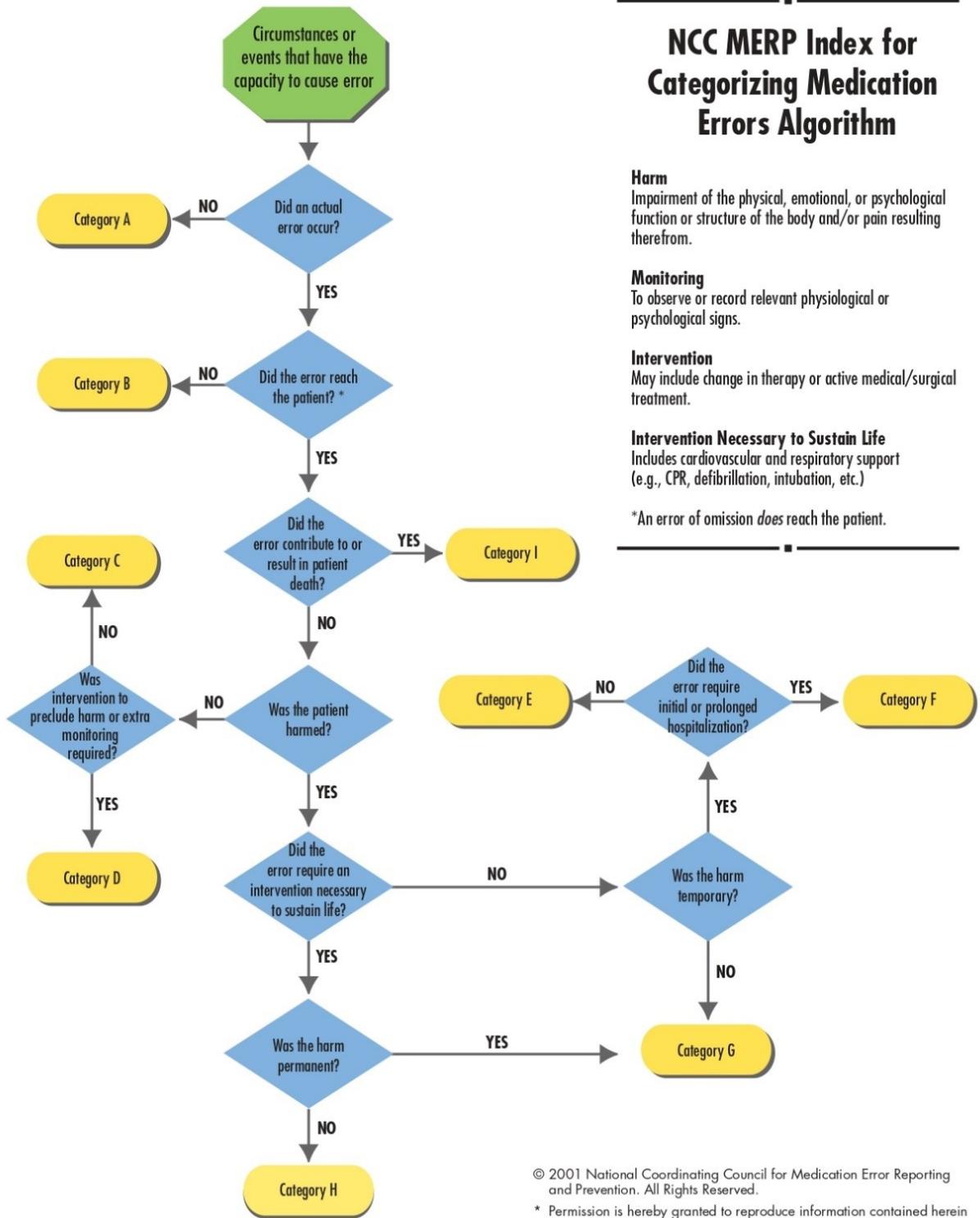
© 2001 National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. All Rights Reserved.

* Permission is hereby granted to reproduce information contained herein provided that such reproduction shall not modify the text and shall include the copyright notice appearing on the pages from which it was copied.

PSF0305

Fonte: Disponível em <https://www.nccmerp.org/types-medication-errors>

ANEXO B – Algoritmo para caracterização de gravidade de incidentes relacionados à medicação proposto pelo NCC MERP.



NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors Algorithm

Harm
Impairment of the physical, emotional, or psychological function or structure of the body and/or pain resulting therefrom.

Monitoring
To observe or record relevant physiological or psychological signs.

Intervention
May include change in therapy or active medical/surgical treatment.

Intervention Necessary to Sustain Life
Includes cardiovascular and respiratory support (e.g., CPR, defibrillation, intubation, etc.)

*An error of omission *does* reach the patient.

PSF0306

© 2001 National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. All Rights Reserved.

* Permission is hereby granted to reproduce information contained herein provided that such reproduction shall not modify the text and shall include the copyright notice appearing on the pages from which it was copied.