

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Reações Adversas a Medicamentos: uma coorte em
hospital universitário**

Aluna: Aline Lins Camargo

Orientadora: Profa. Dra. Maria Beatriz Cardoso Ferreira

Co-Orientadora: Profa. Dra. Isabela Heineck

Dissertação de Mestrado

2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Reações Adversas a Medicamentos: uma coorte em
hospital universitário**

Aluna: Aline Lins Camargo

Orientadora: Profa. Dra. Maria Beatriz Cardoso Ferreira

Co-Orientadora: Profa. Dra. Isabela Heineck

Dissertação de Mestrado

2005

C172r Camargo, Aline Lins
Reações Adversas a Medicamentos: uma coorte em hospital
universitário / Aline Lins Camargo. - Porto Alegre: UFRGS, 2005.

98p.

Dissertação (Mestrado) UFRGS.Faculdade de Medicina.

1. reações adversas a medicamentos 2. farmacovigilância
3. monitoramento intensivo 4. pacientes hospitalizados

CDU: 615.2.03

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), por me oportunizar uma formação exemplar e gratuita;

À minha orientadora, Maria Beatriz Cardoso Ferreira, pelos preciosos ensinamentos, pela amizade construída nesses anos e, principalmente, pela sua generosidade na partilha de seu saber;

À minha co-orientadora, Isabela Heineck, amiga de anos e parceira de tantos ideais, pela confiança em mim depositada e pela serenidade em todos os momentos;

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por ter permitido a realização do estudo, especialmente ao Serviço de Farmácia, pelo apoio ao projeto e auxílio durante a coleta de dados;

Aos pacientes que aceitaram participar da pesquisa, a quem devo os resultados obtidos e para quem espero estar contribuindo para uma utilização de medicamentos mais racional e segura;

Às acadêmicas da Faculdade de Farmácia da UFRGS Carmen Raya Amazarray, Cláudia Cusin, Gabriela da Luz Garcia da Rosa, Larissa Salati Ludwig, Marcell Ludwig, Marina Franceschini Susin, Roberta Vanacor, Thaís Piccoli Facco, Vanessa Zardo, Sílvia Fischmann Osório, pela dedicação durante a coleta de dados;

À acadêmica da Faculdade de Farmácia da UFRGS Carla Andréia Daros Maragno, pelo apoio durante a fase de codificação e lançamento no banco de dados e, também, pela convivência agradável e sugestões pertinentes;

Aos colegas do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas Carla Beatrice Crivellaro Gonçalves, Elisiane Lozza Paul e Valério Aquino, pelo coleguismo durante esses anos e por me fazerem lembrar o quanto é bom ser estudante;

Aos colegas do Centro de Informações sobre Medicamentos do Rio Grande do Sul (CIM-RS), especialmente Maria Isabel Fischer e Fabiana Wahl Henning, pela disponibilidade de sempre e pelo incentivo em todas as etapas do mestrado;

Aos meus pais, Ariza Lins Camargo e Jofre Miguel Rodrigues Camargo (*in memoriam*), por terem sempre indicado o caminho para a busca do conhecimento e pelos exemplos de pessoas íntegras e amigas;

Ao meu marido, Alberi Adolfo Feltrin, pelo exemplo diário de amor à vida e à profissão e, principalmente, pelo apoio incondicional;

À minha avó Clotilde Lima Lins, à minha tia Lena Lima Lins, à minha mãe Ariza Lins Camargo, à minha irmã Joíza Lins Camargo e às minhas sobrinhas Marina e Júlia Camargo Barth, por representarem meu “porto seguro”, onde sempre poderei “atracar”...

ABREVIATURAS

AINE – Antiinflamatório não-esteróide

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATC - *Anatomical Therapeutical Chemical Classification*

BCDSP - *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*

CID-10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

CNMM - Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CNS – Conselho Nacional de Saúde

COMEDI/HCPA – Comissão de Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DP – Desvio padrão

EUA – Estados Unidos da América

FIPE – Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

MEMO - *Medicines Evaluation Monitoring Group*

OMS – Organização Mundial da Saúde

RAM – Reações adversas a medicamentos

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SNC – Sistema Nervoso Central

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

Sumário

INTRODUÇÃO	8
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	11
REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	11
Histórico	11
Definição e classificação	12
Fatores Predisponentes	14
O HOSPITAL COMO LOCAL DE ESTUDO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ...	18
MÉTODOS DE BUSCA E COLETA DE DADOS DE RAM	21
ESTABELECIMENTO DA RELAÇÃO CAUSAL.....	24
Algoritmos	26
JUSTIFICATIVA DO PRESENTE ESTUDO.....	26
OBJETIVOS.....	28
OBJETIVO GERAL	28
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	29
ARTIGO – VERSÃO EM INGLÊS.....	39
ARTIGO – VERSÃO EM PORTUGUÊS	58
ANEXOS	78
ANEXO 1.....	78
ANEXO 1.....	79
FICHA DE COLETA DE DADOS	79
ANEXO 2.....	83
FICHA DE ANÁLISE DE RAM.....	83
ANEXO 3.....	85
ALGORITMO DE NARANJO E COLABORADORES	85
ANEXO 4.....	86
DIAGNÓSTICOS DE ALTA DA AMOSTRA ESTUDADA.....	86
ANEXO 5.....	88
TIPOS DE SUSPEITAS DE RAM X MEDICAMENTOS ENVOLVIDOS	88
ANEXO 6.....	93
NÚMERO DE SUSPEITAS DE RAM DETECTADAS POR MEDICAMENTO	93
ANEXO 7.....	96
NÚMERO DE SUSPEITAS DE RAM POR CLASSE FARMACOLÓGICA	96
ANEXO 8.....	97
RAM CLASSIFICADAS COMO NÃO RELACIONADAS	97
ANEXO 9.....	98
PRODUÇÃO CIENTÍFICA REALIZADA COM DADOS DO PROJETO	98
Trabalhos apresentados em eventos	98
Capítulos de livros.....	98
Artigos publicados em periódicos.....	98

INTRODUÇÃO

O surgimento de novos fármacos com maiores especificidade, potência, custo e toxicidade passou a exigir a realização de estudos mais bem planejados no período que se segue à sua comercialização. Os estudos prévios, realizados pela indústria, não têm se mostrado suficientes para garantir a segurança na prática clínica habitual, em que o medicamento é utilizado em situações diferentes das ideais, mantidas em um ensaio clínico (1).

Atualmente, quando um medicamento novo recebe autorização para ser comercializado, já foi administrado a aproximadamente 1.500 indivíduos, sendo provável que os ensaios clínicos tenham detectado as reações adversas mais comuns (2). No entanto, reações com taxa de ocorrência baixa (1 em 500 indivíduos ou menos) têm pouca probabilidade de serem identificadas antes de aparecerem no comércio. Isto se deve não só ao tamanho de amostra insuficiente, como também a curta duração de tratamento e exclusão de pacientes com características especiais da maioria dos estudos (como extremos de idade, presença de patologias associadas e gestação), fazendo com que os indivíduos avaliados sejam diferentes dos potenciais consumidores de medicamentos (3,4). Somente após amplo uso, muitas vezes depois de anos, reações raras ou com aparecimento predominante em subgrupos de indivíduos são detectadas. Assim, é essencial monitorizar a segurança dos medicamentos em todas as fases de pesquisa e utilização (3,4).

A Farmacovigilância encarrega-se dessa monitorização, após os medicamentos estarem sendo amplamente utilizados. Até bem pouco tempo era conceituada como “a identificação e a avaliação dos efeitos dos usos agudo e crônico de tratamentos farmacológicos no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos” (1,3,5). Durante a última década, porém, a idéia de que a Farmacovigilância poderia ser estendida além dos limites da

segurança foi tomando corpo. Assim foi redefinida como “a ciência e as atividades relacionadas com detecção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou qualquer outro possível problema relacionado com medicamentos” (6). A modificação da conceituação também levou à inclusão de fitomedicamentos e plantas medicinais, terapias tradicionais e complementares, hemoderivados, produtos biológicos, produtos para a saúde e vacinas entre os recursos terapêuticos de interesse para a Farmacovigilância (6).

Seus principais objetivos são (3):

- identificar efeitos indesejáveis desconhecidos;
- quantificar o risco de efeitos adversos associados a uso de medicamentos específicos;
- identificar fatores de risco e mecanismos subjacentes a efeitos indesejáveis;
- informar e educar os profissionais de área de saúde;
- informar e subsidiar as autoridades sanitárias na regulamentação de medicamentos.

Tem importância especialmente no que se refere à possível redução do tempo necessário para se reconhecer que um medicamento pode produzir determinada reação adversa. Como atenção especial deve ser dada a medicamentos recentemente lançados no mercado, a vigilância pós-comercialização tem papel fundamental para a saúde pública e para o uso racional, seguro e custo-efetivo de medicamentos. Em países que não contam com serviços reguladores estruturados, a Farmacovigilância pode detectar e minimizar as conseqüências negativas daquela ausência e evitar desastres relacionados ao uso de fármacos.

Os denominados estudos de utilização de medicamentos podem colaborar de forma efetiva com a Farmacovigilância, uma vez que permitem conhecer a situação

atual e constituem sólida base para programar e realizar intervenções no sentido de corrigir os desvios detectados. Segundo definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), estes estudos tratam de “comercialização, distribuição e uso de medicamentos em uma sociedade, com destaque especial para as conseqüências médicas, sociais e econômicas resultantes” (1). Apresentam como objetivo principal a obtenção de uma prática terapêutica ótima. Os objetivos intermediários são estabelecidos de acordo com a formação do profissional que os propõe (7). As características que devem ser avaliadas são, basicamente, pertinência da prescrição, quantidade, variabilidade e custos dos medicamentos prescritos; a partir destas, podem ser extrapoladas as conseqüências médicas, sociais e econômicas (1).

Os resultados de estudos de utilização de medicamentos podem fornecer indicativos sobre a melhor forma dos profissionais atuarem, visando qualificar a assistência ao paciente. Servem, assim, de base para desenvolvimento de programas e projetos nas instituições onde são realizados e em outras com características similares.

É importante ressaltar a contribuição que esses estudos podem proporcionar para a qualificação dos serviços de saúde de países como o Brasil, onde a racionalização dos recursos, especificamente no que se refere ao uso de medicamentos, é essencial para a viabilização dos programas de atendimento. No entanto, estudos brasileiros ainda são escassos. Há uma tendência de modificação desse quadro, na medida em que os profissionais de saúde, entre eles os farmacêuticos, começam a desenvolver pesquisas nessa área e passam a contribuir, assim, com a otimização do uso de medicamentos. Como exemplo, podem ser citados os estudos de Heineck e colaboradores (8,9,10), sobre profilaxia cirúrgica, e Silva e colaboradores (11), sobre conhecimento dos pacientes a respeito de suas prescrições médicas, desenvolvidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Reações Adversas a Medicamentos

Histórico

O fato dos medicamentos causarem efeitos prejudiciais é conhecido pelo homem desde o início de sua utilização. Porém, os primeiros estudos sobre sua segurança dos medicamentos datam do século XIX, quando uma comissão foi formada com o intuito de estudar os casos de morte súbita ocorridos em pacientes anestesiados com clorofórmio. No entanto, foram as mortes provocadas pelo xarope de sulfanilamida, que continha dietilenoglicol, e os inúmeros casos de focomelia e outras mal-formações congênitas produzidas pela talidomida, ocorridas nas décadas de 30 e 60 do século passado, que alertaram a comunidade científica para a importância do estudo de reações adversas a medicamentos (1). São exemplos contemporâneos a ocorrência de rabdomiólise com uso de cerivastatina e broncoespasmo e dificuldade ventilatória grave com rapacurônio, que, por terem determinado mortes, foram retirados do mercado em 2001 (12,13,14,15).

A tragédia da talidomida, além de provocar modificações na legislação sanitária de vários países, deu origem a programas e estudos de Farmacovigilância em comunidades e hospitais (5,16).

No Brasil, embora o registro e a fiscalização de medicamentos existam desde a época colonial, a regulação dessa área estruturou-se na década de 70 do século passado, com a criação da Vigilância Sanitária, no âmbito do Ministério da Saúde (5).

Definição e classificação

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define reações adversas a medicamentos (RAM) como sendo "qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se manifeste após a administração de doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico ou o tratamento de uma doença". Não são consideradas reações adversas efeitos que ocorrem após o uso acidental ou intencional de doses maiores que as habituais (toxicidade absoluta) (3,17,18). Também não inclui reações indesejáveis determinadas por falha terapêutica, abuso, erros de administração e não-adesão a tratamento (uso maior ou menor do que o prescrito) (3,19).

Existem outras definições, elaboradas por autores que consideram inadequada aquela proposta pela OMS, por incluir qualquer reação, até mesmo as de pouca importância clínica (por exemplo, ligeiro ressecamento na boca) e excluir efeitos causados por excipientes supostamente inativos de uma formulação ou contaminantes (como em fitoterápicos) (18). No entanto, aquela é a de uso mais amplo na literatura.

Reações adversas a medicamentos podem ser classificadas com base em diferentes critérios. A classificação de RAM mais aceita atualmente foi proposta por Rawlins e Thompson (16), que as agrupa em reações do tipo A ou previsíveis e reações do tipo B ou imprevisíveis.

As reações do tipo A resultam de uma ação ou de um efeito farmacológico exagerado, após a administração de um medicamento em dose terapêutica habitual. São exemplos: bradicardia por bloqueadores β -adrenérgicos, hemorragia por anticoagulantes orais, hipoglicemia com antidiabéticos, nefrotoxicidade por aminoglicosídeos e flebite com uso intravenoso de cefradina ou diazepam. As propriedades farmacológicas dos medicamentos explicam o quadro resultante. Esse tipo de reação está diretamente ligada à variabilidade interindividual na resposta aos

mesmos. Geralmente dependem da dose administrada e, apesar de incidência e morbidade serem altas, a letalidade é baixa. Podem ser tratadas ajustando-se as doses ou substituindo o fármaco (2,3,16,17,19,20).

As reações do tipo B caracterizam-se por serem totalmente inesperadas, considerando-se as propriedades farmacológicas do medicamento administrado. São incomuns, ocorrem apenas em indivíduos suscetíveis e costumam ser observadas somente após a fase de comercialização. São, em geral, independentes de dose. Englobam reações produzidas por hipersensibilidade, idiosincrasia, intolerância e por alterações na formulação farmacêutica, como decomposição de substância ativa e excipientes. Além de reações de hipersensibilidade, outros exemplos são hipertermia maligna por anestésicos gerais e síndrome do tipo Fanconi (aminoacidúria, glicosúria, acetonúria, albuminúria, piúria e fotossensibilidade) com uso de tetraciclina armazenada de forma inadequada. Ao contrário das do tipo A, apresentam baixas incidência e morbidade, porém a letalidade pode ser alta (2,3,16,17,19,20). Devem ser tratadas com suspensão do fármaco (17).

Nova classificação foi proposta por Wills e Brown, na tentativa de categorizar reações que não se enquadram como do tipo A ou B, como o aparecimento de câncer observado em pacientes em uso de imunossupressores. Assim, além das categorias existentes, as RAM poderiam ser enquadradas ainda como do tipo C (efeito resultante do uso crônico), D (efeito retardado), E (efeito de retirada) e F (falha terapêutica). Porém, alguns autores acreditam que essas categorias adicionais não contribuem para a compreensão do mecanismo das RAM ou de seu manejo, além de permitir que a mesma reação seja enquadrada em mais de uma categoria (2,16).

Fatores Predisponentes

Relacionam-se a propriedades do fármaco ou características do paciente.

Idade

Indivíduos em extremos de idade são mais suscetíveis a reações adversas. Estima-se que a incidência global de RAM na população geriátrica é pelo menos duas vezes maior do que a observada na população jovem (21,22,23). Diversas razões contribuem para isso - alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas decorrentes de idade ou co-morbidade, polifarmácia, desconhecimento de medicamentos prescritos por outros profissionais ou consumidos por automedicação, supervisão inadequada, dificuldade de obediência ao regime terapêutico por esquecimento, incompreensão ou deficiências física e cognitiva, uso incorreto do medicamento por parte do paciente ou de seus cuidadores e prescrição mais freqüente de fármacos com menor margem de segurança terapêutica nessa faixa etária (4,17,22-27).

Não só a freqüência, como também a gravidade das reações adversas aumenta com a idade (21). Em estudo observacional, reações adversas graves ou fatais ocorreram em 42% dos pacientes com 85 anos ou mais, 30% daqueles na faixa dos 75 aos 84 anos e 18,5% nos indivíduos com 55 a 64 anos (28). Entre 10% e 30% das admissões hospitalares de idosos nos Estados Unidos devem-se a problemas relacionados a medicamentos, sendo que 70% destes são atribuídos a efeitos adversos (21,29,30).

Fármacos que comumente causam efeitos indesejáveis em idosos incluem hipnóticos e outros agentes com ação central, diuréticos e outros anti-hipertensivos, antiinflamatórios não-esteróides e digoxina (2).

Crianças, particularmente neonatos, também são mais suscetíveis a RAM.

Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas nessa faixa etária diferem daquelas detectadas em adultos. Fármacos com maior potencial de efeitos adversos em neonatos incluem cloranfenicol, morfina e antiarrítmicos. Gera especial preocupação em crianças a síndrome de Reye associada ao uso de ácido acetilsalicílico e hepatotoxicidade com ácido valpróico (2,17).

Cabe ressaltar que a relação entre RAM e idade é complexa e multifacetada (31).

Gênero

Mulheres parecem ser mais suscetíveis a efeitos adversos de fármacos, independentemente da frequência de utilização. A probabilidade de relatarem efeitos adversos é duas vezes maior, em comparação com pacientes do sexo masculino (32). Também tem sido documentado que mulheres apresentam risco maior de hospitalização devido a RAM do que homens, embora algumas investigações não tenham conseguido confirmar isso (31). Fatores predisponentes seriam uso de anticoncepcionais orais por vários anos, influência de alterações hormonais e maior concentração de tecido adiposo, entre outros. Sugere-se que sejam mais sensíveis a discrasias sangüíneas com uso de fenilbutazona e cloranfenicol, reações histaminóides com bloqueadores neuromusculares e reações envolvendo trato gastrointestinal (2).

Raça e características genéticas

Variações genéticas em padrões de metabolização enzimática, receptores e transportadores celulares de compostos químicos têm sido associadas à variabilidade individual de eficácia e toxicidade a determinados fármacos. Polimorfismo genético produz, por exemplo, fenótipos de “metabolizadores lentos”

ou “rápidos” para numerosos medicamentos (isoniazida, procainamida, hidralazina, sulfapiridina e dapsona), e o caráter de acetilação lenta associa-se a maior risco de reações adversas. Da mesma forma, presença de colinesterase atípica, característica determinada geneticamente, prolonga a duração de ação de bloqueadores neuromusculares como succinilcolina, determinando paralisia muscular, inclusive da musculatura respiratória (apnéia), por mais tempo - cerca de uma hora, em vez de alguns minutos (2,17).

Presença de doenças ou condições clínicas associadas

Pacientes com alterações de função renal ou hepática apresentam maior risco de efeitos adversos a medicamentos eliminados por esses órgãos. A complexidade no manejo desses pacientes é determinada não só pelas alterações funcionais do órgão excretor, como pelas implicações metabólicas associadas, como retenção de sódio e água, hiperpotassemia, acidose metabólica, uremia etc (2,17).

Há situações clínicas específicas que predispõem a reações adversas, como a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) que aumenta a incidência de efeitos adversos à associação de sulfametoxazol e trimetoprima (2,17).

Na gestação, o uso de medicamentos deve levar em consideração alterações fisiológicas e farmacocinéticas próprias da gravidez e repercussões sobre o desenvolvimento fetal. A barreira placentária está sob a influência dos mesmos fatores que controlam o transporte transmembrana de fármacos em outros tecidos. Características físico-químicas e gradiente de concentração determinam a velocidade de transferência de fármacos da mãe para o feto, com repercussões variáveis de acordo com o momento da gestação em que ocorre. Nas duas primeiras semanas de gestação (período de fertilização e implantação), lesões levam à morte do embrião. No período embrionário (da terceira à décima semana) acontece a

maior parte dos efeitos teratogênicos, sendo crítico para o consumo de medicamentos. Podem ocorrer defeitos funcionais ou morfológicos irreversíveis que se manifestam já ao nascimento. No estágio subsequente - período fetal - a exposição a agentes teratogênicos comumente leva a lesões em áreas mais restritas ou alterações funcionais ou comportamentais menos evidentes (17).

Durante o período de amamentação, a presença de fármacos no leite materno também pode levar a reações adversas no lactente (17).

Associação de medicamentos

Relação positiva entre número de fármacos consumidos e incidência de efeitos adversos é bem documentada. A porcentagem de pacientes com RAM aumenta de aproximadamente 10% com consumo de medicamento único para 100% com uso de 10 medicamentos (22).

Administração concomitante de mais de um fármaco aumenta em duas vezes o risco de efeitos adversos nos idosos. Em estudo transversal envolvendo população idosa (entre 75 e 85 anos), a ocorrência de efeitos adversos foi maior entre usuários de três ou mais medicamentos, em comparação com aqueles que consumiam apenas um ou dois fármacos (33).

É importante também considerar o uso de medicamentos de venda sem prescrição médica. Muitos consumidores consideram fitoterápicos e suplementos (como vitaminas, minerais, aminoácidos etc.) como tratamentos “naturais” e, portanto, isentos de efeitos adversos. Paralelamente, os profissionais de saúde muitas vezes não estão conscientes de potenciais reações prejudiciais induzidas por essas substâncias. No entanto, para muitas delas, não há garantia de segurança e, muitas vezes, de eficácia. A OMS já recebeu mais de 5.000 relatos de efeitos adversos relacionados a fitoterápicos, com mais de 100 mortes (34,35). Alho (*Allium*

sativum) e ginkgo (*Ginkgo biloba*), por exemplo, apresentam efeito antiagregante plaquetário, não devendo ser associados a outros antiagregantes ou anticoagulantes orais (36-38).

Consumo de álcool

Também aumenta o risco de efeitos adversos por interações, uma vez que o álcool pode afetar adversamente absorção, distribuição, metabolismo e efeitos de muitos fármacos (31). Há maior risco de distúrbios gastrintestinais com ácido acetilsalicílico e AINE, depressão de sistema nervoso central com fenotiazinas, benzodiazepínicos e barbitúricos, toxicidade com lítio e efeito de tipo dissulfiram com algumas cefalosporinas, cloranfenicol, cetoconazol, griseofulvina e metronidazol (39,40).

O Hospital Como Local de Estudo de Reações Adversas a Medicamentos

Levantamentos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos indicam a ocorrência de RAM em 10 a 20% de todos os pacientes hospitalizados (3). Estima-se que reações adversas a medicamentos sejam responsáveis por 1,7% a 6% das admissões hospitalares (3,41). Dados europeus são similares. Dois estudos realizados na França (42,43), envolvendo hospitais-escola, hospitais gerais e de atendimento a patologias cardiovasculares, encontraram incidência de 2% a 3% de internações hospitalares relacionadas a RAM, taxa que se elevou com a idade (42). As reações mais comuns foram as cutâneas (24%) e cardiovasculares (21%), seguidas por alterações metabólicas (12%), de coagulação (10%) e acometendo sistema nervoso central (10%). Os grupos farmacológicos mais comumente envolvidos foram agentes cardiovasculares (36%), contrastes radiológicos (20%), fármacos com atuação sobre coagulação (13%) e antimicrobianos (14%) (42).

Estudo realizado na Holanda, que avaliou a contribuição de RAM para admissão hospitalar de idosos, demonstrou que 12% dos pacientes foram internados provavelmente devido a essas reações (44).

No Brasil, os dados são limitados, mas estudo realizado por pesquisadores da Universidade Estadual de Campinas relata que RAM foi responsável ou teve participação em 6,6% das internações em hospital-escola de atenção terciária, no ano de 1999 (45). Medicamentos com ação em sistema cardiovascular contribuíram para 66,6% das reações encontradas (45).

Com relação à frequência de RAM durante a internação, as cifras variam de 1,5% a 35%, dependendo de metodologia, definições e critérios diagnósticos empregados (46). Em metanálise de Lazarou e colaboradores (19), RAM de todas as intensidades ocorreram em 10,9% (IC95%=7,9-13,9) dos pacientes hospitalizados. Resultado similar foi obtido por Fattinger e colaboradores (47) em estudo envolvendo dois hospitais universitários suíços. Neste, 11% das hospitalizações deveram-se a pelo menos uma RAM clinicamente relevante. Em estudo de casos e controles prospectivo (48), verificou-se que 2,3% dos pacientes internados tiveram seu quadro clínico complicado por reações adversas a medicamentos, e 3,5% das RAM levaram à morte. O tempo de internação aumentou em 174% e seus custos duplicaram. Os autores concluíram que 50% dos gastos poderiam ter sido evitados com medidas de prevenção de RAM (48).

No que se refere à mortalidade, metanálise concluiu que reações adversas a medicamentos que resultaram em atendimento médico constituíram a quarta causa de morte em serviços de urgência dos EUA, perdendo apenas para cardiopatia isquêmica, câncer e acidente vascular cerebral (19).

Além do impacto sobre a vida humana, essas reações também influenciam significativamente os custos com saúde. Estudo desenvolvido em ambiente hospitalar (49) demonstrou que tempo de permanência e custo total da

hospitalização foram significativamente maiores para pacientes que apresentaram RAM, em comparação com aqueles que não as tiveram. O tempo de permanência dos pacientes acometidos com RAM foi de 10,6 dias *versus* 6,8 dias para o grupo controle ($P=0,003$), e os custos de hospitalização foram, respectivamente, de U\$22,775 e U\$17,292 ($P=0,025$).

Sabe-se que muitos efeitos indesejados podem passar despercebidos, já que não se diferenciam clinicamente das enfermidades ou resultam em sintomas banais, como cansaço ou náuseas, que podem aparecer sem o uso de medicamentos. Dependendo do setor do hospital selecionado para o estudo desses eventos, obtêm-se diferentes informações a respeito da utilização e do aparecimento de efeitos indesejáveis a fármacos. Os Serviços de Emergência, por exemplo, são portas de entrada de vários casos de reações adversas moderadas e graves. A avaliação de RAM nesses serviços funciona como um indicador da utilização de certos medicamentos na comunidade e auxilia a formular campanhas educativas para a população e os médicos prescritores, no sentido de orientar quanto ao uso desses agentes. Como exemplo pode-se citar o estudo do tipo casos e controles realizado por Laporte e colaboradores (50) em serviços de emergência da Espanha, em que foi possível estabelecer riscos relativos para hemorragia gastrointestinal atribuíveis a vários AINE e analgésicos.

Por outro lado, o estudo de reações adversas nas unidades de internação retrata, até certo ponto, a racionalidade da utilização de medicamentos pelas equipes que ali atuam, já que algumas RAM são previsíveis e, portanto, evitáveis. Johnstone e colaboradores (51) observaram que número de medicamentos, idade, sexo e raça são fatores relacionados com o surgimento de reações adversas. Especificamente em relação ao número de fármacos, constataram que a frequência de reações adversas passa de 4% em pacientes que utilizam até 5 medicamentos para 24% em pacientes que utilizam até 10 medicamentos. Esses dados mostram a

importância do hospital como local de estudo desse tipo de evento, já que os pacientes internados apresentam uma maior exposição a fármacos em comparação com a comunidade em geral. Paralelamente, o conhecimento sobre RAM pode auxiliar no diagnóstico de enfermidades e complicações que surgem no decorrer do período de internação, ou mesmo, fora do ambiente hospitalar, em que pacientes que receberam alta ou foram atendidos na área ambulatorial retornam à emergência do hospital devido a problema relacionado a medicamento em uso.

Métodos de Busca e Coleta de Dados de RAM

Na literatura têm sido descritos diferentes métodos para localizar pacientes hospitalizados que sofreram algum tipo de reação adversa a medicamentos durante o período de internação ou que, pelo mesmo motivo, procuraram atendimento médico de urgência (51,52,53).

Dentre os métodos propostos estão: a) monitorização intensiva (busca ativa) nas unidades, por meio de revisão do prontuário médico e/ou contato com médicos e enfermeiras; b) revisão de exames laboratoriais; c) localização pelo Serviço de Farmácia, por meio de sinais de alerta disparados no processo de dispensação de medicamentos; d) notificação espontânea de reações adversas, geralmente enviadas a Centros de Informações sobre Medicamentos, que, em muitos hospitais, também se responsabilizam pelos programas de Farmacovigilância.

Monitorização intensiva pode ser feita de várias maneiras: visitas diárias por profissionais encarregados especificamente dessa tarefa, alertas por meio de meios informatizados etc. É possível selecionar os pacientes a serem monitorados por especialidade, tipo de medicamento que utiliza (por exemplo, antiretrovirais) e patologia (diagnósticos de alerta) (54).

Quanto à monitorização intensiva em unidades de internação, o programa de

detecção de RAM mais conhecido denomina-se *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* (BCDSP). Baseia-se na coleta de dados de pacientes hospitalizados por enfermeiras ou farmacêuticos integrados na equipe médica responsável por cada caso, mediante entrevistas e protocolos estruturados. A informação é obtida do próprio paciente, do prontuário médico ou do médico responsável. Programa similar, porém com certas particularidades, foi desenvolvido por hospitais britânicos, constituindo o grupo denominado MEMO (*Medicines Evaluation Monitoring Group*). Este elaborou base de dados que permitiu a identificação de pacientes que tinham recebido determinado medicamento e, de forma subsequente, aqueles que tinham apresentado reação adversa associada à referida administração. Entretanto, observou-se que, nesse sistema, a informação mostrou-se relevante apenas para aqueles medicamentos prescritos com bastante frequência. Foi necessário então criar uma rede de hospitais com metodologia idêntica para garantir dados suficientes a respeito de fármacos pouco prescritos. Assim surgiu o *Sistema Aberdeen-Dundee*, desenvolvido para validar hipóteses sobre a ocorrência de RAM. No entanto, apesar da relevância das informações obtidas, não foi construído para detectar reações adversas previamente não suspeitadas (54).

Outro método de busca se baseia na revisão de exames laboratoriais, permitindo identificar pacientes que poderiam sofrer reações adversas por meio da análise desses exames. Este método já foi utilizado por Berry e colaboradores (52) para o estudo de reações adversas causadas por fármacos que exigem monitorização dos seus níveis plasmáticos. Para a digoxina, por exemplo, os parâmetros a serem observados seriam níveis séricos de potássio, cálcio, magnésio e creatinina.

Muitos autores têm citado o emprego de alertas especiais, fornecidos pelos sistemas de monitoramento informatizado (por meio de bancos de dados) para a

detecção e a prevenção de RAMs em hospitais (55,56,57). Embora estes sistemas computadorizados representem uma ferramenta refinada para a detecção de RAM em hospitais, sendo defendidos por vários centros médicos (58,59,60), ainda não são muito usados devido à falta de experiência com os mesmos, à incerteza de sua eficiência e à falta de sistemas de informação hospitalar apropriados (61). O sistema HELP do Hospital LDS em Salt Lake, EUA, tem sido descrito em vários artigos (62,63,64). Este sistema contém um banco de dados de cada paciente, reunindo dados laboratoriais, radiológicos e terapêuticos, entre outros (65). Assim, a partir deste sistema, parâmetros pré-determinados, como valores laboratoriais anormais, são usados como “sinais de gatilho” para indicar potencial RAM (66). Fator positivo associado a esse método é o fato de proporcionar informações que permitem evitar reações adversas.

RAM pode ser detectada também a partir do Serviço de Farmácia, por meio da monitorização de medicamentos que alertam para a ocorrência de possíveis efeitos indesejáveis. Johnstone e colaboradores (51) relataram a experiência de uso de *software* que emitia semanalmente a lista de pacientes que utilizaram medicamentos indicados para tratamento de reações adversas, como mesilato de bensatropina, difenidramina, epinefrina, hidrocortisona, associação de caolim e pectina, naloxona e difenoxilato. Os farmacêuticos, de posse dessa lista, utilizavam o prontuário médico para colher informações necessárias ao estudo de cada caso.

Sistema de notificação espontânea é o método mais difundido internacionalmente para detecção e quantificação de RAM. Nele, todos os profissionais de saúde são incentivados a relatar todas as reações suspeitas, tanto com preparações antigas quanto com medicamentos novos. É um método bastante simples que consiste no envio para todas as unidades do hospital de fichas específicas para a notificação de RAM. Os médicos, enfermeiros e farmacêuticos que suspeitarem de reações adversas preenchem as fichas e as enviam para o setor

responsável por recebimento e investigação dos casos notificados. No entanto, o sucesso do sistema de notificação espontânea depende fundamentalmente da participação dos notificadores. Dentre os métodos de busca, a notificação espontânea é o que tem mostrado os mais baixos índices de identificação de RAM (52). Entretanto, essa estratégia é útil na sinalização precoce de possíveis reações adversas a medicamentos, permitindo estudo posterior de fatores associados, além de ter baixo custo operacional.

Berry e colaboradores (52) utilizaram a revisão do prontuário médico como método de referência para a determinação de sensibilidade e especificidade de métodos de busca de RAM. Da mesma forma, o método de busca ativa foi utilizado como referência para identificação de infecções hospitalares em estudo realizado por Glenister e colaboradores (67), o que indica ser este um método eficiente para a identificação de eventos de ocorrência hospitalar.

Estabelecimento da Relação Causal

O estabelecimento de relação causal entre um fármaco específico e certo evento clínico é fundamental na avaliação de reações adversas, não apenas para auxiliar profissionais de saúde na tomada de decisões a respeito do caso ou formular recomendações para dado paciente, como também para evitar, se possível, que essa mesma reação se manifeste em outros pacientes. No entanto, não há um “padrão ouro” quando se aborda esse tópico, e a identificação de RAM permanece sendo difícil em muitos casos. O diagnóstico é usualmente prejudicado por impossibilidade de realizar testes definitivos para estabelecimento da relação de causa e efeito, caráter ambíguo da reação e administração simultânea de medicamentos (68).

As reações adversas freqüentemente mimetizam outras doenças, sendo necessário avaliar a probabilidade daquelas reações serem decorrentes não da ação

do fármaco, mas da situação clínica subjacente. Doenças induzidas por medicamentos são raramente específicas e quase sempre mimetizam doenças que ocorrem naturalmente (2). Estima-se que até 80% dos indivíduos saudáveis, na ausência de medicação, relatem sintomas similares aos comumente associados a RAM – náusea, vômito, desconforto abdominal, insônia, fraqueza, cefaléia etc (46). Além disso, a porcentagem de pacientes com sintomas e o número de sintomas por paciente aumentam com a administração de placebo. A forma como o paciente é questionado também influencia a frequência de efeitos indesejáveis. O número de reações adversas relatadas aumenta quando os pacientes são especificamente questionados sobre tais manifestações, em comparação ao simples questionamento de como está se sentindo (46). Isso faz com que o médico possa falhar no reconhecimento das características de uma dada reação adversa devido ao fato desta não apresentar padrão claramente definido (2).

Várias abordagens têm sido desenvolvidas na tentativa de racionalizar a avaliação de causalidade de reações indesejáveis, embora com valor limitado. Quando ocorre uma suspeita, pode ser útil estabelecer a probabilidade (como definitiva, provável ou possível) de tal reação se dever ao medicamento ou não estar a ele relacionada (improvável) (2). Isso pode ser alcançado por meio de 3 métodos principais: julgamento clínico, abordagem Bayesiana ou algoritmos (5,69). Embora ajuizamento clínico seja um primeiro passo necessário na identificação de qualquer reação adversa e ainda seja o método mais comumente empregado, está sujeito à variabilidade de resultados pela não-calibragem dos observadores e pelo fato do processo de decisão não ser explícito ou replicável. No entanto, mesmo quando se empregam os outros dois métodos, faz-se necessária a análise clínica por profissionais da área (5,69,70). A abordagem Bayesiana prevê tomada de decisão com base em duas fontes de informação: dados epidemiológicos e de ensaios clínicos e análise detalhada do caso em questão. Suas limitações relacionam-se à

complexidade da metodologia e à ausência de dados epidemiológicos que embasem a probabilidade de ocorrência de muitas reações adversas (69).

Algoritmos

Algoritmos ou tabelas de tomada de decisão foram desenvolvidos com o intuito de auxiliar no estabelecimento da relação causa-efeito entre a administração de um fármaco e o surgimento de evento clínico adverso. Permitem estabelecer dados de incidência mais acurados, facilitam as atividades epidemiológicas e de monitoramento e a tomada de decisão (4,5). Embora não evitem totalmente a subjetividade das decisões médicas, diminuem as dúvidas (5).

Algoritmos nada mais são do que questionamentos ordenados que auxiliam no estabelecimento da força de relação causa-efeito de RAM (5,17,70). Entre os mais utilizados estão os de Naranjo (71), de Karch e Lasagna (68), de Jones (72) e de Kramer (73).

Justificativa do Presente Estudo

As reações adversas a medicamentos são responsáveis por incremento considerável em índices de morbidade e mortalidade, número de internações hospitalares e período de internação. Além disso, pesquisas realizadas em Europa e Estados Unidos demonstraram aumento do custo da hospitalização, induzido por reação adversa a medicamento (42,49).

Em países que desenvolvem estudos específicos e possuem programas de Farmacovigilância, o problema tem recebido a devida atenção. No Brasil, a avaliação de RAM não é habitual, embora esse quadro venha sendo modificado desde a instituição, em maio de 2001, do Centro Nacional de Monitorização de

Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (74). Também tem contribuído favoravelmente a admissão do Brasil pela OMS, em agosto de 2001, como o 62º país a fazer parte do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, coordenado por *The Uppsala Monitoring Centre – WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring* (75).

Apesar disso, estudos desenvolvidos no país e adesão de profissionais ao sistema de notificação voluntária de suspeitas de RAM ainda são escassos, o que faz com que seja insuficiente a documentação disponível sobre o tema. **Em busca feita na base de dados Medline, utilizando as palavras-chave “adverse drug reaction and hospital and inpatient”, foi encontrado apenas X artigos.** Torna-se importante conhecer, em nosso meio, a frequência de RAM, as características dos pacientes que as apresentam, quais os medicamentos mais envolvidos e se as RAM são previsíveis e, portanto, evitáveis. Este conhecimento é fundamental para o estabelecimento de estratégias para evitar o aparecimento de RAM, quando possível, ou otimizar seu diagnóstico e tratamento. Exemplo disso são os protocolos de utilização de alguns medicamentos, como os desenvolvidos pela Comissão de Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (COMEDI/HCPA) e os descritos em publicação do Ministério da Saúde brasileiro (76).

Acredita-se que os resultados desse estudo poderão fornecer subsídios para futuras ações do programa de Farmacovigilância do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que hoje tem atuado por meio de notificação voluntária e monitorização intensiva de alguns medicamentos. Medidas como esta podem trazer benefícios não só na qualidade de atendimento ao paciente, como também em termos de custos, o que tem sido mostrado em estudos prévios (77).

OBJETIVOS

Objetivo geral

Esse estudo teve como objetivo investigar reações adversas em unidades de Clínica Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com vistas a fornecer futuramente subsídios ao programa de Farmacovigilância desse Hospital.

Objetivos específicos

- Identificar reações adversas a medicamentos e estabelecer sua frequência de aparecimento;
- Classificar as reações adversas detectadas em previsíveis (Tipo A) e imprevisíveis (Tipo B) e estabelecer sua frequência de aparecimento;
- Identificar as classes terapêuticas mais frequentemente envolvidas com episódios de reações adversas;
- Classificar as suspeitas de reações adversas detectadas em definidas, prováveis, possíveis ou não relacionadas, por meio do algoritmo de Naranjo e colaboradores;
- Identificar a origem da suspeita de RAM, verificando se partiu da equipe responsável pelo paciente ou dos pesquisadores;
- Identificar as características dos pacientes que apresentaram episódios de reações adversas a medicamentos;
- Verificar se existe associação entre o aparecimento de reação adversa a medicamento e fatores como idade, gênero, número de diagnósticos e número de medicamentos utilizados.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamento y de farmacovigilancia In: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de Epidemiología del Medicamento. 2 ed. Barcelona: Masson; 1993. p. 1-24.
2. Lee A, Thomas SHL. Adverse drug reactions. In: Walker R, Edwards C, eds. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 3 ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 2003. p. 33-46.
3. Marin N, Luiza VL, Osorio-de-Castro CGS, Machado-dos-Santos S. Assistência Farmacêutica para Gerentes Municipais. Rio de Janeiro: OPAS/OMS; 2003. p. 287-334.
4. Figueiras A, Tato F, Takkouche B, Gestal-Otero JJ. An algorithm for the design of epidemiologic studies applied to drug surveillance. Eur J Clin Pharmacol. 1997; 51: 445-448.
5. Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. Cad Saúde Pública. 1998; 14(2): 237-263.
6. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products. Geneva: WHO; 2002.
7. Arnau JM. Segunda mesa redonda: Estudios de Utilización de Medicamentos en el Hospital. In: I Reunión DURG España, IV Jornada sobre Utilización de Medicamentos en la Atención Primaria de Salud. Barcelona: Institut Català de la Salut, 1992. 96p.
8. Heineck I, Ferreira MB, Doering PI, Schenkel EP. Accuracy of medical records in documenting drug therapy in routine surgical procedures. Hosp

- Pharm. 1999; 34 (8): 948-949.
9. Heineck I, Ferreira MB, Schenkel EP. Prescribing practice for antibiotic prophylaxis for 3 commonly performed surgeries in a teaching hospital in Brazil. *Am J Infect Control*. 1999; 27 (3): 296-300.
 10. Heineck I, Ferreira MB, Schenkel EP. Antibioticoprofilaxis Quirúrgica: Prática de Prescrição y Nivel de Conocimiento. *Acta Farm Bonaerense*. 2000; 19 (4): 295-302.
 11. Silva T, Schenkel EP, Mengue SS. Nível de informação a respeito de medicamentos prescritos a pacientes ambulatoriais de hospital universitário. *Cad Saúde Pública*. 2000; 16 (2): 449-455.
 12. Marwick C. Bayer is forced to release documents over withdrawal of cerivastatin. *BMJ*. 2003; 326: 518.
 13. Meakin GH, Pronske EH, Lerman J, Orr R, Joffe D, Savaree AM, et al. Bronchospasm after rapacuronium in infants and children. *Anesthesiology*. 2001; 94: 926-927.
 14. Goudsouzian NG. Rapacuronium and bronchospasm. *Anesthesiology*. 2001; 94: 727-728.
 15. Kron SS. Severe bronchospasm and desaturation in a child associated with rapacuronium. *Anesthesiology*. 2001; 94: 923-924.
 16. Laporte JR, Capellà D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamento. In: Laporte JR, Tognoni G, eds. *Principios de Epidemiología del Medicamento*. 2 ed. Barcelona: Masson, 1993. p. 99-100.
 17. Magalhães SMS, Carvalho WS. Reações adversas a medicamentos. In: Gomes MJVM, Moreira AM, eds. *Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar*. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 125-145.

18. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-1259.
19. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279(15): 1200-1205.
20. Grushalla RS. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet*. 2000; 356: 1505-1511.
21. Paunovich ED, Sadowsky JM, Carter P. The most frequently prescribed medications in the elderly and their impact on dental treatment. *Dental Clin North Am*. 1997; 41: 699-726.
22. Katzung BG. Special aspects of geriatric pharmacology. In: Katzung BG, ed. *Basic & Clinical Pharmacology*. 8 ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001. p. 1036-1044.
23. Sternberg SA, Gordon M. Who are the older adults? Demographics and major health problems. *Periodontology* 2000. 1998; 16: 9-15.
24. O'Mahony D, O'Leary P, Quigley EMM. Aging and intestinal motility. A review of factors that affect intestinal motility in the aged. *Drugs Aging*. 2002; 19(7): 515-527.
25. Schmucker DL. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly. A paradox. *Drugs Aging*. 2001; 18(11): 837-851.
26. Meyer BR. Clinical pharmacology and ageing. In: Evans JG, Williams TF, Beattie BL, Michel J-P, Wilcock GK, eds. *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*. 2 ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 127-136.
27. Schwartz JB. Clinical pharmacology. In: Hazzard WR, Blass JP, Etting WH, Halter JB, Ouslander JG, eds. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 4 ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 303-331.

28. Delafuente JC, Meuleman JR, Conlin M, Hoffman NB, Loenthal DT. Drug use among functionally active, aged, ambulatory people. *Ann Pharmacother.* 1992; 26: 179-183.
29. Couto LB. Aspectos farmacológicos do uso de medicamentos em idosos. *Rev Racine.* 2000; 56: 58-62.
30. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimizing drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ.* 1997; 315: 1.096-1.099.
31. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Vedova CD, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the italian group of pharmacoepidemiology in the elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50: 1962-1968.
32. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier extra.* 2002. Disponível em <http://www.ebandolier.com>. Acessado em 05/09/2003.
33. Stuck AE, Beers MH, Steiner A, Aronow H, Rubenstein LZ, Beck JC. Inappropriate medication use in community-residing older persons. *Arch Intern Med.* 1994; 157: 2195-2200.
34. Edwards R. WHO project is under way. *BMJ.* 1995; 311: 1569-1570.
35. Gilbert GJ. *Ginkgo biloba* [commentary]. *Neurology.* 1997; 48: 1137.
36. Dennehy CE, Tsourounis C. Botanicals ("herbal medications") & nutritional supplements. In: Katzung BG, ed. *Basic & Clinical Pharmacology.* 8 ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001. p. 64-74.
37. Kaye AD, Clarke RC, Sabar R, Vig S, Dhawan KP, Hofbauer R, et al. Herbal medicines: current trends in anesthesiology practice - a hospital survey. *J Clin Anesth.* 2000; 12: 468-471.

38. Vaes LPJ, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Ann Pharmacother.* 2000; 34: 1478-1482.
39. National Guideline Clearinghouse. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US). Consensus Panel. Substance abuse among older adults. <http://www.guidelines.gov>. Acessado em 11/10/2002.
40. Widlitz M, Marin DB. Substance abuse in older adults. An overview. *Geriatrics.* 2002; 57(12): 29-34.
41. Kimelblatt BJ, Young SH, Heywood PM, Mandala AR, Gendelman S, Mehl B. Improved reporting of adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm.* 1988; 45: 1086-1089.
42. Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 56: 935-941.
43. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ.* 2000; 320(7.241): 1036.
44. Manesse CK, Derkx FHM, De Ridder MAJ, Man in't Veld' AJ, Van der Cammen TJM. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing.* 2000; 29: 35-39.
45. Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. *Rev Assoc Med Bras.* 2002; 48(3): 237-241.
46. Kramer MS. Difficulties in assessing the adverse effects of drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 1981; 11: 105S-110S.
47. Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss

- departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 49: 158-167.
48. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 1997; 277(4): 301-306.
49. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-de Santis ER. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother.* 2000; 34(12): 1.373-1.379.
50. Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory. *Lancet.* 1991; 337: 85-89.
51. Johnstone DM, Kirking DM, Vinson BE. Comparison of adverse drug reactions detected by pharmacy and medical records departments. *Am J Hosp Pharm.* 1995; 52: 297-301.
52. Berry LL, Segal R, Sherrin TP, Fudge KA. Sensitivity and specificity of three methods of detecting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm.* 1988; 45: 1534-1539.
53. Prosser TR, Kamysz PL. Multidisciplinary adverse drug reaction surveillance program. *Am J Hosp Pharm.* 1990; 47: 1334-1342.
54. Rodríguez JM, Aguirre C, García M, Palop R. Farmacovigilância. In: Falgas JB, Hurlé AD, Planas MCG, Lecumberri VN, Molina EV, eds. *Farmacia Hospitalaria.* 3 ed. Madrid: SCM, S.L. (Doyma); 2002. p. 575-598.
55. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *JAMA.* 1995; 274: 29-34.
56. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Horn SD, Bass SB, Burke JP. Preventing adverse drug events in hospitalized patients. *Ann Pharmacother.*

- 1994; 28(4): 523-527.
57. Grasela TH, Walawander CA, Kennedy DL, Jolson HM Capability of hospital computer systems in performing drug-use evaluation and adverse drug event monitoring. *Am J Hosp Pharm.* 1993; 50: 1889-1895.
 58. Dugué A, Bagheri H, Lapeyre M, Tournamille JF, Sailler L, Dedieu G, et al. Detection and incidence of muscular adverse drug reactions: a prospective analysis from laboratory signals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 60: 285-292.
 59. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Bass SB, Menlove RL, Gardner RM, et al. Development of a computerized adverse drug event monitor. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care.* 1991; 15: 23-27.
 60. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. Systems analysis of adverse drug events. *JAMA.* 1995; 274(1): 35-43.
 61. Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegeder I, Schneider T, et al. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalization: computerized monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Saf.* 2000; 22(2): 161-169.
 62. Classen DC, Burke JP, Pestotnik SL, Evans RS, Stevens LE. Surveillance for quality assessment: IV. Surveillance using a hospital information system. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1991; 12: 239-244.
 63. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA.* 1991; 266: 2847-2851.
 64. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA.* 1997; 277: 301-306.
 65. Pryor TA, Gardner RM, Clayton PD, Warner HR. The HELP system. *J Med Syst.* 1983; 7: 87-102.
 66. Thürmann, P. Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals. *Drug Saf.* 2001; 24(13): 961-968.

67. Glenister HM, Taylor LJ, Bartlett CLR, Cooke EM, Sedgwick JA, Mackintosh CA. An evaluation of surveillance methods for detecting infections in hospital inpatients. *J Hosp Infect.* 1993; 23: 229-242.
68. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharm Ther.* 1977; 21(3): 247-254.
69. Lanctôt KL, Naranjo CA. Comparison of the Bayesian approach and a simple algorithm for assessment of adverse drug events. *Clin Pharmacol Ther.* 1995; 58: 692-698.
70. Frick PA, Cohen LG, Rovers JP. Algorithms used in adverse drug event reports: a comparative study. *Ann Pharmacother.* 1997; 31(2): 164-167.
71. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharm Ther.* 1981; 46: 239-245.
72. Jones JK. Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counseling and reporting. *Fam Comm Health.* 1982; 5(2): 58-67.
73. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions – I. Background, description, and instructions for use. *JAMA.* 1979; 242(7): 623-632.
74. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 696, de 7 de maio de 2001. Institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2001.* Disponível em <http://www.anvisa.gov.br>. Acessado em 01/11/2001.
75. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacovigilância. *Informes em Saúde: Programa Internacional de Monitorização/OMS.* 2001. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia>. Acessado em

[01/11/2001.](#)

76. Picon PD, Beltrame A. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas Medicamentos Excepcionais. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
77. Dormann H, Neubert A, Criegee-Rieck M, Egger T, Radespiel-Tröger M, Azaz-Livshits T, et al. Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. J Intern Med. 2004; 255: 653-663.

A seguir, o desenvolvimento do trabalho é apresentado na forma de artigo na versão em inglês e em português, a ser submetido a *European Journal of Clinical Pharmacology*.

Em anexo, constam materiais utilizados na realização dessa pesquisa, que aqui foram incluídos para registro e fonte de informação para estudos futuros: ficha de coleta de dados, ficha de análise de RAM e Algoritmo de Naranjo e colaboradores. Também consta tabela em que são detalhados dados apresentados de forma condensada no artigo; bem como a produção científica já produzida com resultados oriundos do projeto desenvolvido.

Artigo – versão em inglês

Adverse Drug Reactions: a cohort study at a university hospital

Aline Lins Camargo

Post-grad medical sciences student – UFRGS

CIM-RS – Centro de Informações sobre Medicamentos do Rio Grande do Sul

Av. Ipiranga, nº 2752 – 2º andar

90610-000 – Porto Alegre – RS - Brazil

Maria Beatriz Cardoso Ferreira

Associate Professor, Department of Pharmacology - ICBS – UFRGS

R. Sarmiento Leite, nº 500 – sala 202

90046-900 – Porto Alegre – RS - Brazil

Isabela Heineck

Associate Professor, Department of Medication Production and Control in the Pharmacy Faculty – UFRGS

Av. Ipiranga, nº 2752 – 2º andar

90610-000 – Porto Alegre – RS - Brazil

Correspondence address:

Aline Lins Camargo

e-mail: albeline@cpovo.net

Phone/fax: (51) 3316 5281

Financial support: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundo de Incentivo à Pesquisa do HCPA (FIPE), Brazil.

Abstract

Objectives: Adverse drug reactions (ADR) are important causes of hospitalization, morbidity and mortality in hospitalized patients. In addition to the impact they have on human life, they also significantly influence health costs. This study intended to: (a) identify suspected adverse drug reactions and establish their frequency of development; (b) establish a causal relationship with the suspected drug(s); and (c) verify if there is an association between the development of an adverse drug reaction and factors such as age, gender, number of diagnoses and number of prescribed medications.

Methods: This cohort study considered hospitalized patients at five in-patient internal medicine units in a university hospital located in southern Brazil. Patients were intensively monitored in order to identify suspected ADRs during hospitalization. The types of reactions were classified and a causal relationship was established using algorithm.

Results: The cohort study followed 333 patients and approximately 43% of them presented at least one suspected ADR. Three hundred and sixty suspected ADRs were identified, with 19.7% manifesting before the patient was admitted and 80.3% during hospitalization. Medications that were most commonly involved in these suspected cases were anti-infectious agents followed by drugs that act on the Central Nervous System (CNS). The follow-up length and number of medications in use were independent risk factors for the development of ADR. The same relationship was not observed for age, gender and number of diagnoses.

Conclusion: ADR is a major problem in our setting and measures must be adopted to minimize it.

Key words: Adverse drug reactions, Pharmacological surveillance, intensive monitoring, hospitalized patients.

Introduction

Adverse drug reactions (ADRs) have been regarded as a major public health problem. The World Health Organization (WHO) defines them as "any noxious and unintended response to a drug that occurs at doses normally used in humans for the prophylaxis, diagnosis or therapy of disease" [24].

Epidemiological research performed in the United States shows the occurrence of ADR in 10 to 20% of all hospitalized patients [19]. It is estimated that adverse drug reactions are responsible for 1.7% to 6% of admissions to hospital [10]. European data are similar [5,15,20]. In Brazil, data are limited, but a study conducted by researchers from the State University of Campinas reports that ADR was responsible for or participated in 6.6% of admissions to a tertiary care school hospital in 1999 [18].

In relation to mortality, meta-analyses estimated that adverse drug reactions resulting in medical care were the fourth highest cause of death in emergency services in the United States, following only ischemic cardiopathy, cancer and stroke [14].

In addition to their impact on human life, these reactions significantly influence health costs as well. A study developed in a hospital setting [21] demonstrated that the length of stay and total hospitalization costs were significantly higher for patients who presented ADR when compared to those who did not.

This study intended to: (a) identify suspected adverse drug reactions and establish their frequency of development; (b) establish a causal relation with the suspected drug(s); and (c) verify if there is any association between the development of an adverse drug reaction and factors such as age, gender, number of diagnoses and number of prescribed drugs.

Methods

The research follows a cohort study model. It was conducted in Internal Medicine Wards for adult patients of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a university hospital with a 738-bed capacity located in southern Brazilian. The method employed for identifying suspected ADRs was intensive monitoring using the medical records as the information sources. This method was chosen based on the study by Berry and co-workers [4].

Sample

The sample consisted of patients admitted to 5 Internal Medicine units for adult patients at the aforementioned Hospital who were admitted on Sundays, Tuesdays and Thursdays and were referred from the Emergency or Admittance Units, over the May to October 2001 period. Patients presenting difficulties in communication were excluded in accordance with the previously adopted criterion. Thus, the Anamnesis and Physical Examination forms used at the Hospital were checked for the presence of the terms “confused” or “disoriented” in the fields corresponding to the patient’s mental state. For the sample size measurement, it was considered a population of 2.043 patients hospitalized in HCPA, during the period from January to September, 2000. For *P* value lower or equal to 0.05 and a estimated ADR rate of $15,1 \pm 3\%$ [14], it was calculated a sample of 410 patients. It was done an interim analysis with 333 patients included in the study. It was observed the ADR rate of 25,9%, higher than the estimate rate from sample size. Therefore, the data collection was interrupted. The study assessed 333 patients with 107 exclusions according to the previously established criteria.

Data collection

Previously trained researchers using a specific data collection sheet especially developed for this work collected data. Information on drugs used

immediately before hospitalization and symptoms present upon patient admission were collected from the Admission Note in an attempt to identify suspected adverse reactions that started previous to hospitalization. In order to identify the ADRs that occurred during hospitalization, we analyzed the medical prescriptions and intercurrents recorded on medical records throughout the entire follow-up period, and the information was then transferred to the data collection sheet.

Patients were followed during the entire hospitalization period. However, data collection was interrupted for analysis purposes when a patient was transferred to other units that were not included in this study.

Classification of Adverse Drug Reactions

The classification proposed by Rawlins and Thompson [12] was used to establish the potential for predicting suspected adverse reactions. The reactions were defined as type A when they were predictable – that is, expected due to the drug's pharmacological characteristics – and as type B when they were unpredictable.

The algorithm of Naranjo and co-workers [17] was used to establish the causality between the drug and the suspected adverse reaction. Suspicions were then classified as definite, probable, possible or doubtful.

Organization and data analysis

Medications were classified according to the *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC). The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) was used for classifying the diseases.

Cases were analyzed individually by the project's investigators (MBCF, IH and ALC), in order to identify suspected adverse reactions and, subsequently, to apply the selected algorithm.

All information of interest was transferred to the database created using the

Epi Info version 6.04 software. The statistical analysis was performed using the *Analysis* module of Epi Info version 6.04 and SPSS version 12.0 software. Descriptive statistics were employed using measures of central tendency and sample dispersion. Chi-square (χ^2) and Student's *t* test for independent samples were used to assess the statistical significance between ratios and means, respectively. In order to control potential confounding factors and to determine an independent association between adverse drug reactions and risk factors for ADR, it was employed the logistic regression analysis. Factors demonstrating significant association with ADR were included in the multivariate logistic regression model. Since other researchers had identified gender and age as risk factors for ADR, these variables were included in the model without considering the statistical significance of the univariate analysis. A *P* value lower or equal to 0.05 was considered statistically significant.

Ethical Aspect

The study was approved by the Scientific and Research Ethics Committees of HCPA (number 00355) and conducted in accordance with the Directives and Regulatory Standards for Research involving Human Beings (CNS Resolution 196/96).

Results

The study followed 333 patients who corresponded to 335 hospitalizations from May to October 2001. Three patients were admitted twice during this period.

Mean follow-up length was 14.38 days (SD=10.72). Seventeen patients (5.1%) had their follow-up interrupted due to death; 30 (9%) due to transfer to units not included in the cohort study and 26 (7.8%) due to transfers to surgical units. The remaining patients (262/78.2%) were followed until they were discharged from hospital.

Patients had a mean age of 52.3 years (SD=17.85), with 93 (27.8%)

considered as elderly (65 years of age or above). One hundred and fifty-one were male and 184 were female. We observed an average of 3.08 diagnoses (SD=1.5) during hospitalization. The mean number of drugs in use before admission was 5.14 (SD=4.62). On average during hospitalization, 15.76 drugs were prescribed (SD=6.92). The most frequently prescribed drugs are shown in table 1.

Approximately 43% of patients presented at least one suspected adverse drug reaction (ADR) classified as definite, probable or possible. When only those suspicions classified as definite or probable were considered, the frequency was 25.9%.

Three hundred and sixty suspected ADRs were identified. Among these, 71 (19.7%) manifested before the patient's hospitalization and 289 (80.3%) manifested while the patient was being followed in the study. Out of this total, the relation to the suspected drug was classified as definite in 8 events (2.2%), as probable in 122 events (33.9%), as possible in 225 events (62.5%) and as doubtful in 5 events (1.4%), according to the algorithm employed.

One hundred and sixty-eight (46.7%) suspected ADRs were identified only by the research staff and were not recorded in the patients' medical records by the assistant staff. The staff identified the remaining (53.3%) events.

On average, there were 1.76 suspected ADRs per patient. The majority of patients (58%) presented only suspicion during follow-up; however, two of them presented 7 and 8 suspected ADRs during this period. On average, 2.2 drugs per patient were related to suspected ADR, and in the majority of cases (43.4%), only one drug was related to that event. Two patients had 8 different drugs involved in suspected ADRs, and for 5 patients, 7 drugs were involved.

The majority of suspected ADRs (86.7%) were classified as type A, 10.8% as type B and 2.5% could not be classified.

Table 2 presents the organs and systems involved in suspected ADRs classified as definite, probable or possible, and the drug classes most frequently related to them. Suspicions classified as doubtful were not included. Drugs most frequently involved in all types of suspected ADRs were systemic anti-infectious agents (18,1%), followed by drugs that acted on the nervous system (14,4%), the gastrointestinal tract and the metabolism (13,9%).

Table 3 displays the characteristics of both groups of patients – those who presented suspected ADR compared with those where no suspicion was raised.

Using logistic regression, we detected that categorized variables follow-up length, the number of drugs used before hospitalization and the number of drugs prescribed during hospitalization were all independent risk factors for the development of ADR (Table 4). This finding was not observed for age, gender and number of diagnoses. As for this latter factor, the univariate analysis showed a significant difference between groups; however, after performing an adjustment for other risk factors, this result was not maintained.

It was observed that patients followed for more than 7 days showed a risk 4 times higher to report suspected ADR. Patients using more than 5 medicines at the admission and those with more than 10 medicines prescribed during hospitalization period showed risk 3 times and twice higher of suspected ADR, respectively.

Discussion

The frequency of adverse reactions in hospitals ranges greatly between different published studies, which can be explained by differences in the definition of adverse reactions, the methodology used for their detection, the complexity level of the pathologies under treatment and the severity of the reaction, among others. The frequency of definite and probable adverse reactions found in our study – 25.9% – is

superior to the one described by Lazarou and co-workers (15.1%) [14]. Possibly this is due to the methodology used for detecting adverse reactions, since, in the aforementioned meta-analysis, different search methods may have been used in the studies included. On the other hand, Lagnaoui and co-workers [11], using a methodology that is similar to ours for detecting adverse reactions, found a rate of 26.1%. Lower rates are described as well, as in the systematic review conducted by Wiffen and co-workers [23], which found a frequency of ADRs of 6.7%. This finding could be due to the inclusion predominantly of reactions considered as serious, while, in our study, reactions of all intensities were computed.

The difference found between suspected ADRs detected by the researcher and by assistant doctors (46.7% versus 53.3%) is lower than the one mentioned by Azaz-Livshits and co-workers [1]. In this study conducted in Israel, the assistant doctors did not recognize 60% of the detected ADRs. German researchers found a similar result (66%) [22]. Although a drug-induced etiology for the observed clinical manifestation was often not recorded in a specific way, it was observed the report of measures adopted by the assistant doctors aiming to treat these manifestations. Other previously mentioned investigators observed a similar situation as well [1,22].

The frequency of type A reactions found in our study (86.7%) is higher than the one described by other authors. Lagnaoui and co-workers [11] describe a frequency of 64.7% for this type of reaction, similar to the rates found by Moore and co-workers (66%) [16]. The authors emphasize the potential for predicting these types of reactions, which highlights the importance of planning specific strategies aimed to avoid them.

In relation to the organs and systems most frequently involved in suspected ADRs, our results are consistent with those described by other authors [7,21], where reactions affecting the gastrointestinal tract, skin, mucosa and hematological system are among the most frequently observed events. This is also true for the drug classes

most commonly associated with ADR, since the anti-infectious agents [2,21,23] and drugs acting on the nervous system [2,21] have been the pharmacological groups most reported in the literature.

Similarly to other studies, those patients with suspected ADRs used a greater number of drugs than those who did not (Table 3). However, the number of prescribed drugs in our study was different, being here described as the mean number of drugs prescribed throughout the entire treatment, while other authors describe the daily average [7,11]. Anyway, the conclusions that can be drawn are similar – patients exposed to a greater number of drugs have a higher probability of presenting suspected adverse reactions. The fact that the number of drugs used before and during hospitalization was an independent factor for the development of ADR differs from the report by Bates and co-workers [2], although other authors had already described this [3,7].

Follow-up length was also considered an independent predictive factor for ADR. Authors had suggested that the occurrence of ADR could contribute to increasing the hospitalization period [11]. On the other hand, it can be assumed as well that longer hospital stays lead to the use of more drugs, or the use of drugs for a longer period, and these factors would also favor the occurrence of ADR [11]. In any event, staying in the hospital for longer periods increases the risks for new intercurrents and costs.

In the present work, we did not observe a higher incidence of ADR with age and other investigators have reported a similar result [2,3,7,11,16]. We suggest that this is due to the greater complexity and severity of the cases seen at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Thus, very young but seriously ill patients end up using a greater number of drugs, that, in fact, would contributed to the increase of suspected of ADR.

This study had some limitations. The employed methodology was based on

data obtained from the patient's medical records, and their traditional inaccuracy has been reported in the literature [6,13]. A study developed in the Netherlands compared the history of drug use in the medical records of patients admitted to two hospitals with data obtained from computerized records from community pharmacies [13]. The authors concluded that medication histories are often incomplete and that 25% of drugs in use were not reported on medical records. In fact, for 61% of patients, at least one of the drugs was not recorded. However, study of Heineck and co-workers, showed high concordance (81% sensibility, 90% specificity) between drug use reported in medical record and the use observed *in loco* [8].

In addition to the lack of information on drugs, clinical data are often lacking in medical records. A group of Canadian researchers assessed the documentation on cardiac risk factors and the cardiovascular history of patients hospitalized due to myocardial infarction or heart failure. It was observed that the information was not documented in a high proportion of cases, ranging from 9% to 58% for patients hospitalized due to myocardial infarction, and from 19 to 69% for hospitalizations due to heart failure [6]. In our setting, we have no reason to suspect that the reality is any different. Thus, perhaps the number of drugs used before hospitalization is even higher than the figures we found, which would reinforce the concern about the higher risk of developing an ADR. It is also possible that certain clinical interurrences that could lead to the suspicion of an adverse reaction were not recorded, leading to an underestimate in the number of suspicions. Moreover, the exclusion of confused and disoriented patients might prevent the investigation of adverse reactions related to the central nervous system, thus underestimating them as well. Nevertheless, effects on the central nervous system constituted the fourth most common type of ADR in this study, similar to the findings of Fattinger and co-workers [7].

In any event, we believe that the present study makes important contributions by characterizing those patients who had suspected adverse drug reactions and

identifying the most frequently occurring reactions in a developing-country hospital. The World Health Organization states that data related to such countries are limited and that we could expect to find a worse situation there than in developed countries [24]. Due to differences in methodology, a proper comparison was not possible, but our results suggest that the frequency of adverse reactions is high and many of them are of type A; that is, they can be predicted and prevented, which characterizes a situation of concern that suggests the careful planning of future actions. Thus, our work contributes to knowledge of this reality.

Considering that a follow-up of all hospitalized patients would not be cost-effective in clinical practice [9], studies such as this one can aid professionals in pharmacological surveillance, since they identify the classes and drugs that are most frequently involved in different types of adverse reactions, allowing a reorientation of procedures to be adopted for controlling ADR.

In conclusion, ADRs are a major problem in hospital setting of Brazil and require measure to be adopted to minimize them – such as the development of computerized alert programs, the training of professionals to detect and prevent ADR, and the enhancement of the abilities required for proper prescription, including more pharmacological information and data on the rational use of drugs, as well as the development intra-hospital protocols that optimize early detection of more serious reactions or establish measures for their prevention.

Acknowledgements

We thank Pharmacy students Carla Carmen Raya Amazarray, Cláudia Cusin, Gabriela da Luz Garcia da Rosa, Larissa Salati Ludwig, Marcell Ludwig, Marina Franceschini Susin, Roberta Vanacor, Thaís Piccoli Facco, Vanessa Zardo, Sílvia Fischmann Osório for their help with data collection in this study. We also thank student Carla Andréia Daros Maragno for her help in entering data in the database.

References

1. Azaz-Livshits T, Levy M, Sadan B, Shalit M, Geisslinger G, Brune K (1998)

- Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: pilot study.
Br J Clin Pharmacol 45: 309-314
2. Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Willians L, Laird N *et al.* (1999) Patient Risk Factors for Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. Arch Intern Med 159: 2553-2560
 3. Begáud B, Martin K, Fourrier A, Haramburu F (2002) Does age increase the risk of adverse drug reactions? [letter]. Br J Clin Pharmacol 54: 548-552
 4. Berry LL, Segal R, Sherrin TP, Fudge KA (1988) Sensitivity and specificity of three methods of detecting adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm 45: 1534-1539.
 5. Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J (2001) Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. Eur J Clin Pharmacol 56: 935-941
 6. Cox JL, Zitner D, Courtney KD, MacDonald DL, Paterson G, Cochrane B *et al.* (2003) Undocumented patient information: an impediment to quality of care. The American Journal of Medicine 114: 211-216
 7. Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U *et al.* (2000) Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. Br J Clin Pharmacol 49: 158-167
 8. Heineck I, Ferreira MBC, Doering PL, Schenkel E (1999) Accuracy of Medical Records in Documenting Drug Therapy in Routine Surgical Procedures. Hospital Pharmacy 34: 946-948
 9. Jankovic SM, Milovanovic DR, Nedovic D, Petrovic S (2004) Semi-intensive versus intensive monitoring of adverse drug reactions in a hospital.[letter]. Drug Safety 27: 687-688
 10. Kimelblatt BJ, Young SH, Heywood PM, Mandala AR, Gendelman S, Mehl B

- (1988) Improved reporting of adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 45: 1.086-1.089
11. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Bégaud B (2000) Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 55: 181-186
 12. Laporte JR, Capellà D (1993) Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamento. In: Laporte JR, Tognoni G (eds) *Principios de Epidemiología del Medicamento*. 2.ed. Masson, Barcelona, pp 99-100
 13. Lau HS, Florax C, Porsius AJ, Boer A (2000) The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. *Br J Clinical Pharmacol* 49: 597-603.
 14. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 279: 1200-1205
 15. Manesse CK, Derkx FHM, De Ridder MAJ, Man in't Veld' AJ, Van der Cammen TJM (2000) Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing* 29: 35-39
 16. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabille M (1998) Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department at general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 45: 301-308
 17. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, *et al* (1981) A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharm Ther* 46: 239-245
 18. Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G (2002) Reações adversas

- a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. Rev Assoc Med Bras 48: 237-241
19. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK (1998) Adverse Drug Reaction. BMJ 316: 1295-1298
 20. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B (2000) Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. BMJ 320: 1036
 21. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-de Santis ER (2000) Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. Ann Pharmacother 34: 1373-1379
 22. Tegeder I, Levy M, Muth-Selbach U, Oelkers R, Neumann F, Dormann H *et al.* (1999) Retrospective analysis of the frequency and recognition of adverse drug reactions by means of automatically recorded laboratory signals. Br J Clin Pharmacol 47: 557-564
 23. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A (2002) Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. Bandolier extra Disponível em <http://www.ebandolier.com>. Acessado em 05/09/2003
 24. World Health Organization (2002) Safety of Medicines a guide to detecting and reporting adverse drug reaction. WHO, Geneva

Table 1 – Most frequently prescribed drugs

Drugs	Number of patients with prescribed drugs (%)
Metoclopramide	328 (97.9)
Paracetamol	297 (88.6)
Dipyrrone	207 (61.8)
Heparin	186 (55.5)
Furosemide	115 (34.3)
Omeprazol	111 (33.1)
Codeine + Paracetamol	101 (30.1)
Captopril	97 (28.9)
Association with sodium picosulfate	88 (26.2)
Acetylsalicylic acid	81 (24.2)
Salbutamol	81 (24.2)
Diazepam	78 (23.3)
Hydrochlorothiazide	74 (22.1)
Prednisone	74 (22.1)
Ipratropium bromide	73 (21.8)
Petidin (meperidine)	68 (20.3)
Midazolam	67 (20.0)
Sulfamethoxazole + Trimethopim	62 (18.5)
Morphine	60 (17.9)
Isosorbide dinitrate	59 (17.6)

Table 2 - Suspected adverse drug reactions and drug classes most commonly suspected of causing them

TYPE OF ADR	ADR throughout the entire study period (%)	ADR before hospitalization (%) ^a	ADR during hospitalization (%) ^a	DRUGS
Gastrointestinal	111 (31.3)	28 (41.2)	83 (28.9)	Analgesics (23), antineoplastic agents (15), antithrombotic agents (10), systemic antibacterial agents (9), antimycobacterial (8)
Skin and Mucosa	67 (18.9)	11 (16.2)	56 (19.5)	Systemic corticoids (16), systemic antibacterial agents (16), antineoplastic agents (9), analgesics (5), anti-inflammatory and antirheumatic agents (3)
Hematological System	39 (11.0)	13 (19.1)	26 (9.1)	Antineoplastic agents (17), antithrombotic agents (12), systemic antibacterial agents (4), systemic antiviral agents (4)
Central Nervous System	30 (8.4)	2 (2.9)	28 (9.8)	Psycholeptics (10), cardiac therapy (5), analgesics (4)
Endocrine System	29 (8.2)	5 (7.3)	24 (8.4)	Drugs used in diabetes (22), systemic corticosteroids (5)
Electrolytic balance	27 (7.6)	1 (1.5)	26 (9.1)	Diuretics (9), agents acting on the renin-angiotensin system (6), systemic corticosteroids (4), systemic antimycotic agents (4)
Renal System	22 (6.2)	1 (1.5)	21 (7.3)	Diuretics (6), antithrombotic agents (4), agents acting on the renin-angiotensin system (4), anti-inflammatory and antirheumatic agents (4)
Cardiovascular System	15 (4.2)	2 (2.9)	13 (4.6)	Systemic corticosteroids (5), agents for respiratory obstruction (4), cardiac therapy (3), beta-blockers agents (2)
Respiratory System	8 (2.2)	3 (4.4)	5 (1.7)	Agents acting on the renin-angiotensin system (6)
Muscular-skeletal System	4 (1.1)	1 (1.5)	3 (1.0)	Systemic corticosteroids (2)
Ophthalmologic	1 (0.3)	-	1 (0.3)	Systemic corticosteroids (1)
Others	2 (0.6)	1 (1.5)	1 (0.3)	Systemic antibacterial agents (1), systemic antimycotic agents (1)
Total ADRs	355 (100)	68 (100)	287 (100)	

^a Percentage relative to the number of ADRs in the respective period

Table 3 - Characteristics of patients with and without suspected ADR

Characteristics	Patients without ADR (n=192)	Patients with ADR (n=143)	Significance (P)
Gender			
Female	101 (52,6%)	83 (58%)	0.322
Age (years)	51.172 ± 18.946 (12-92)	53.727 ± 16.220 (12-82)	0.186
Follow-up length (days)	11.229 ± 7.924 (1-60)	18.601 ± 12.431 (3-73)	0.000*
Number of diagnoses	2.906 ± 1.381 (1-7)	3.322 ± 1.660 (1-8)	0.016*
Number of drugs before hospitalization	4.500 ± 3.810 (0-22)	5.895 ± 5.352 (0-29)	0.013*
Number of drugs prescribed during hospitalization	13.427 ± 5.305 (3-33)	18.888 ± 7.591 (4-42)	0.000*

*Significant difference between the two groups – with and without suspected ADR

Table 4 – Results of logistic regression analysis for categorized variables

Characteristics	Patients without ADR (n=192)	Patients with ADR (n=143)	Odds Ratio	95% CI	Significance (P)
Gender					
Male	91	60	-	-	-
Female	101	83	1,35	0,80 - 2,29	0,262
Age					
< or = 65 years	139	103	-	-	-
> 65 years	53	40	0,92	0,54 – 1,57	0,766
Follow-up length					
< or = 7 days	65	16	-	-	-
> 7 days	127	127	4,03	2,08 – 7,82	0,000*
Number of diagnoses					
< ou = 2	79	51	-	-	-
> 2	113	92	0,97	0,59 – 1,59	0,899
Number of drugs before hospitalization					
< ou = 5	155	90	-	-	-
> 5	37	53	2,93	1,69 – 5,06	0,000*
Number of drugs prescribed during hospitalization					
< ou = 10	58	15	-	-	-
> 10	134	128	2,30	1,19 – 4,45	0,014*

*Significant difference between the two groups – with and without suspected ADR

Artigo – versão em português

Reações Adversas a Medicamentos: uma coorte em hospital universitário

Aline Lins Camargo

Aluna do Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas – UFRGS

CIM-RS – Centro de Informações sobre Medicamentos do Rio Grande do Sul

Av. Ipiranga, nº 2752 – 2º andar

90610-000 – Porto Alegre – RS - Brasil

Maria Beatriz Cardoso Ferreira

Professora Adjunta do Departamento de Farmacologia - ICBS – UFRGS

R. Sarmiento Leite, nº 500 – sala 202

90046-900 – Porto Alegre – RS - Brasil

Isabela Heineck

Professora Adjunta do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos da
Faculdade de Farmácia – UFRGS

Av. Ipiranga, nº 2752 – 2º andar

90610-000 – Porto Alegre – RS - Brasil

Correspondência para:

Aline Lins Camargo

e-mail: albeline@cpovo.net

Fone/fax: (51) 3316 5281

Auxílio financeiro: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
(CNPq), Fundo de Incentivo à Pesquisa do HCPA (FIPE), Brasil.

Resumo

Objetivos: Reações adversas a medicamentos (RAM) são importantes causas de admissão hospitalar, morbidade e mortalidade em pacientes internados. Além do impacto sobre a vida humana, também influenciam significativamente os custos com saúde. Esse estudo teve por objetivos (a) identificar suspeitas de reações adversas a medicamentos e estabelecer sua frequência de aparecimento; (b) estabelecer relação de causalidade com o(s) fármaco(s) suspeito(s); (c) verificar se existe associação entre o aparecimento de reação adversa a medicamento e fatores como idade, gênero, número de diagnósticos e número de medicamentos prescritos.

Métodos: Essa coorte investigou pacientes durante internação em cinco unidades de clínica médica de um hospital universitário do sul do Brasil. Pacientes foram monitorizados intensivamente para identificar suspeitas de RAM durante a hospitalização. Os tipos de reações foram classificados e a relação de causalidade foi estabelecida por meio de algoritmo.

Resultados: A coorte acompanhou 333 pacientes e aproximadamente 43% deles apresentaram pelo menos uma suspeita de RAM. Trezentas e sessenta suspeitas de RAM foram identificadas, sendo que 19,7% manifestaram-se antes do paciente ser internado e 80,3% durante a hospitalização. Os medicamentos mais frequentemente envolvidos nessas suspeitas foram os antinfeciosos, seguidos dos fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC). Tempo de acompanhamento e número de medicamentos utilizados foram fatores de risco independentes para o aparecimento de RAM. O mesmo não foi observado para idade, gênero e número de diagnósticos.

Conclusão: RAM é um importante problema em nosso meio, sendo necessária a adoção de medidas para minimizá-lo.

Palavras-chave: Reações adversas a medicamentos, Farmacovigilância,

monitoramento intensivo, pacientes hospitalizados.

Introdução

Reações adversas a medicamentos (RAM) têm sido vistas como um importante problema de saúde pública. A Organização Mundial de Saúde (OMS) as define como sendo "qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se manifeste após a administração de doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico ou o tratamento de uma doença" [24].

Levantamentos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos indicam a ocorrência de RAM em 10 a 20% de todos os pacientes hospitalizados [19]. Estima-se que sejam responsáveis por 1,7% a 6% das admissões hospitalares [10]. Resultados europeus são similares [5,15,20]. No Brasil, os dados são limitados, mas estudo realizado por pesquisadores da Universidade Estadual de Campinas relata que RAM foi responsável ou teve participação em 6,6% das internações em hospital-escola de atenção terciária, no ano de 1999 [18].

No que se refere à mortalidade, metanálise estimou que reações adversas a medicamentos que resultaram em atendimento médico constituíram a quarta causa de morte em serviços de urgência dos Estados Unidos da América, perdendo apenas para cardiopatia isquêmica, câncer e acidente vascular cerebral [14].

Além do impacto sobre a vida humana, essas reações também influenciam significativamente os custos com saúde. Estudo desenvolvido em ambiente hospitalar [21] demonstrou que tempo de permanência e custo total da hospitalização foram significativamente maiores para pacientes que apresentaram RAM, em comparação com aqueles que não as tiveram.

Esse estudo teve por objetivos (a) identificar suspeitas de reações adversas a medicamentos e estabelecer sua freqüência de aparecimento; (b) estabelecer relação de causalidade com o(s) fármaco(s) suspeito(s); (c) verificar se existe associação entre o aparecimento de RAM e fatores como idade, gênero, número de

diagnósticos e número de medicamentos prescritos.

Métodos

A pesquisa segue o modelo de um estudo de coorte. Foi realizada em unidades de Internação de Clínica Médica para pacientes adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, um hospital universitário com 738 leitos, localizado no sul do Brasil. O método utilizado para identificação de suspeitas de RAM foi o de monitorização intensiva, em que o prontuário médico foi utilizado como fonte de informação. Tal método foi selecionado com base no estudo de Berry e colaboradores [4].

Amostra

Foi constituída de pacientes internados em 05 unidades de Clínica Médica para pacientes adultos do referido Hospital, que ingressaram em domingos, terças e quintas-feiras, oriundos da Unidade de Emergência ou da Admissão, no período de maio a outubro de 2001. Foram excluídos pacientes que apresentavam dificuldade de comunicação, segundo critério adotado previamente. Este constou de verificação do registro dos termos “confuso” ou “desorientado” no formulário Anamnese e Exame Físico utilizado no Hospital, no campo correspondente a estado mental do paciente. Para estimar o tamanho da amostra foi considerada uma população de 2.043 pacientes hospitalizados no HCPA, durante o período de janeiro a setembro de 2000. Para um valor de P menor ou igual a 0,05 e uma frequência estimada de RAM de $15,1 \pm 3\%$ [14], foi calculada uma amostra de 410 pacientes. Foi feita uma análise prévia com 333 pacientes incluídos no estudo. Foi observada uma frequência de RAM de 25,9%, superior a taxa estimada para a amostra. Dessa forma, a coleta de dados foi interrompida. Foram avaliados 333 pacientes, tendo sido excluídos 107 pelo critério previamente estabelecido.

Coleta de dados

Os dados foram coletados por pesquisadores previamente treinados, utilizando ficha específica de coleta, desenvolvida especialmente para o trabalho. Informações sobre medicamentos utilizados no período imediatamente anterior ao da internação e sintomas presentes na admissão do paciente foram coletados a partir da Nota de Internação, para que fosse possível identificar suspeitas de reações adversas com início prévio à hospitalização. Para identificação de RAM ocorrida durante a internação, foram analisadas as prescrições médicas e intercorrências registradas no prontuário ao longo de todo o período de acompanhamento, sendo estas devidamente transcritas para a ficha de coleta de dados.

Os pacientes foram acompanhados durante todo o período de hospitalização. No entanto, a coleta dos dados foi interrompida para fins de análise quando havia transferência para outras unidades não incluídas no estudo.

Classificação das Reações Adversas a Medicamentos

Para estabelecimento da possível previsibilidade das suspeitas de reações adversas foi utilizada a classificação proposta por Rawlins e Thompson [12]. As reações foram definidas como de tipo A quando previsíveis, isto é, esperadas pelas características farmacológicas do medicamento, e como de tipo B quando imprevisíveis.

Foi utilizado o algoritmo de Naranjo e colaboradores [17] para estabelecer a causalidade entre o fármaco e a suspeita de reação adversa. As suspeitas foram, então, classificadas como definida, provável, possível ou duvidosa.

Organização e análise de dados

Os medicamentos foram classificados segundo *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC). Para a classificação das enfermidades foi utilizada a

Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10).

Os casos foram analisados um-a-um por pesquisadores do projeto (MBCF, IH e ALC), a fim de se realizar a identificação de suspeitas de reações adversas e, posteriormente, aplicar o algoritmo selecionado.

As informações de interesse foram transcritas para banco de dados desenvolvido com auxílio do programa *Epi Info* versão 6.04. A análise estatística foi realizada utilizando-se os módulos *Analysys* do *Epi Info* versão 6.04 e do programa SPSS versão 12.0. Foi utilizada estatística descritiva, com medidas de tendência central e dispersão da amostra. Testes do qui-quadrado (χ^2) e *t* de Student para amostras independentes foram utilizados para avaliar a significância estatística entre as proporções e as médias, respectivamente. Para controlar potenciais fatores de confusão e determinar associação independente entre reações adversas a medicamentos e fatores de risco, foi empregada análise de regressão logística. Fatores que demonstraram associação significativa com RAM foram incluídos no modelo de regressão logística multivariada pelo método de *forward stepwise (conditional)*. Uma vez que outros pesquisadores haviam identificado gênero e idade como fatores de risco para RAM, estas variáveis foram incluídas no modelo sem considerar a significância estatística da análise univariada. Valor de *P* menor ou igual a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Aspecto Ético

O estudo foi aprovado pelas Comissões Científica e de Pesquisa e Ética em Saúde do HCPA (número 00355) e realizado em conformidade com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos (CNS Resolução 196/96).

Resultados

A coorte acompanhou 333 pacientes, correspondendo a 335 hospitalizações, durante o período de maio a outubro de 2001. Dois pacientes foram hospitalizados duas vezes durante esse período.

O tempo médio de acompanhamento foi de 14,38 dias (DP=10,72). Dezesete pacientes (5,1%) deixaram de ser acompanhados por óbito; 30 (9%) e 26 (7,8%), por transferência para unidades não incluídas na coorte ou cirurgia, respectivamente. Os demais (262/78,2%) foram acompanhados até a alta hospitalar.

Os pacientes apresentaram idade média de 52,3 anos (DP=17,85), sendo que 93 (27,8%) foram considerados idosos por terem 65 anos ou mais. Cento e cinquenta e um eram homens e 184, mulheres. Foi observada média de 3,08 diagnósticos (DP=1,5) durante a hospitalização. O número médio de medicamentos utilizados antes da internação foi de 5,14 (DP=4,62). Durante a internação foram prescritos, em média, 15,76 medicamentos (DP=6,92). Os 20 medicamentos mais prescritos são apresentados na tabela 1.

Aproximadamente 43% dos pacientes apresentaram pelo menos uma suspeita de reação adversa a medicamentos (RAM), classificada como definida, provável ou possível. Considerando apenas as suspeitas classificadas como definida ou provável, a frequência foi de 25,9%.

Trezentas e sessenta suspeitas de RAM foram identificadas, sendo que 71 (19,7%) manifestaram-se antes do paciente ser internado e 289 (80,3%) enquanto estava sendo acompanhado na coorte. Desse total, 8 (2,2%) foram classificadas como definidas, 122 (33,9%) como prováveis, 225 (62,5%) como possíveis e 5 (1,4%) como duvidosas de estarem relacionadas ao medicamento suspeito, de acordo com o algoritmo escolhido.

Centos e sessenta e oito (46,7%) suspeitas de RAM foram identificadas

apenas pelo grupo de pesquisadores, não tendo sido registradas nos prontuários dos pacientes pela equipe assistencial. As demais (53,3%) foram identificadas pela equipe.

Ocorreram, em média, 1,76 suspeitas de RAM por paciente. A maioria dos pacientes (58%) apresentou apenas uma suspeita durante o acompanhamento; entretanto, dois deles apresentaram 7 e 8 suspeitas de RAM durante este período. Em média, 2,2 medicamentos por paciente estavam relacionados com suspeitas de RAM, sendo que, na maioria dos casos (43,4%), apenas um medicamento foi relacionado àquele evento. Dois pacientes tiveram 8 diferentes medicamentos envolvidos nas suspeitas de RAM, e, para 5 pacientes, 7 medicamentos diferentes estavam envolvidos.

A maioria das suspeitas de RAM (86,7%) foi classificada como de tipo A; 10,8% como de tipo B e 2,5% não puderam ser classificadas.

A tabela 2 apresenta os órgãos e sistemas envolvidos com as suspeitas de RAM classificadas como definidas, prováveis ou possíveis e as classes de medicamentos mais freqüentemente a elas relacionadas. As suspeitas classificadas como duvidosas não foram incluídas. Os medicamentos envolvidos mais freqüentemente com as suspeitas de RAM de todos os tipos foram os antinfeciosos para uso sistêmico, seguidos dos que atuam em sistema nervoso, trato gastrointestinal e metabolismo.

Na tabela 3 aparecem as características dos dois grupos de pacientes – aqueles que apresentaram suspeitas de RAM, em comparação com aqueles em que estas suspeitas não foram levantadas.

Por meio de regressão logística, pode-se constatar que as variáveis categorizadas tempo de acompanhamento, número de medicamentos utilizados antes da internação e número de medicamentos prescritos durante a internação são

fatores de risco independentes para o aparecimento de RAM (Tabela 4). O mesmo não foi observado para idade, gênero e número de diagnósticos. Quanto a este último fator, a análise univariada havia mostrado diferença significativa entre os grupos, mas, ao se realizar ajuste para os outros fatores de risco, o resultado não se manteve.

Observou-se que pacientes com tempo de acompanhamento superior a 7 dias apresentaram chance 4 vezes maior de ocorrência de suspeita de RAM. Pacientes usando mais de 5 medicamentos no momento da admissão e aqueles com mais de 10 medicamentos prescritos durante a internação apresentaram chances, respectivamente, 3 e 2 vezes maiores de suspeita de RAM.

Discussão

A frequência de reações adversas em hospitais varia muito entre os diferentes estudos publicados, o que pode ser explicado por diferenças de definição para reações adversas, metodologias utilizadas para sua detecção, nível de complexidade das patologias atendidas e gravidade da reação, entre outros. A frequência de reações adversas definidas e prováveis encontradas nesse estudo – 25,9% - é superior àquela descrita por Lazarou e colaboradores – 15,1% [14]. Possivelmente, isto decorre da metodologia utilizada na detecção das reações adversas, já que, na metanálise citada, diferentes métodos de busca podem ter sido utilizados nos estudos incluídos. Já Lagnaoui e colaboradores [11], utilizando metodologia similar à nossa para detecção de reações adversas, encontraram taxa de 26,1%. Por outro lado, taxas inferiores também são descritas, como na revisão sistemática conduzida por Wiffen e colaboradores [23], que encontrou frequência de 6,7% de RAM. Este achado pode se dever à inclusão predominante de reações classificadas como graves, enquanto que, no presente estudo, reações de todas as intensidades foram contabilizadas.

A diferença encontrada entre as suspeitas de RAM detectadas por pesquisadores e médicos assistentes (46,7% *versus* 53,3%) é menor do que a citada por Azaz-Livshits e colaboradores [1]. Neste estudo realizado em Israel, 60% das RAM detectadas não foram reconhecidas pelos médicos assistentes. Resultado similar foi encontrado por pesquisadores alemães, em que essa frequência foi de 66% [22]. Ressalta-se que, embora muitas vezes não tenha havido registro específico da etiologia induzida por fármaco para a manifestação clínica observada, observou-se o registro no prontuário de medidas tomadas pelos médicos assistentes para tratar essas manifestações. Postura semelhante também foi observada pelos outros pesquisadores citados [1,22].

A frequência de reações do tipo A encontrada em nosso estudo (86,7%) é superior à descrita por outros autores. Lagnaoui e colaboradores [11] descrevem presença de 64,7% de reações deste tipo, similarmente ao encontrado por Moore e colaboradores (66%) [16]. Destaca-se a possível previsibilidade de reações deste tipo, o que salienta a importância do planejamento de estratégias específicas para evitá-las.

Em relação aos órgãos e sistemas mais envolvidos com as suspeitas de RAM, os nossos resultados são consistentes com os descritos na literatura [7,21], em que reações que afetam trato gastrointestinal, pele e mucosa e sistema hematológico fazem parte das mais frequentemente observadas. O mesmo ocorreu em relação às classes de medicamentos mais comumente associadas a RAM, já que agentes antinfeciosos [2,21,23] e que atuam no sistema nervoso [2,21] têm sido os grupos farmacológico mais comumente implicados.

Da mesma forma que em outros estudos, os pacientes com suspeita de RAM utilizaram número maior de medicamentos do que aqueles que não a apresentaram (Tabelas 3 e 4). Entretanto, o número de medicamentos prescritos em nosso estudo foi diferente [7,11], sendo aqui apresentada a média prescrita durante todo o

acompanhamento, enquanto os demais autores descrevem a média diária. De qualquer forma, as conclusões possíveis de serem obtidas são similares – pacientes expostos a um número maior de medicamentos apresentam maior probabilidade de terem suspeitas de reações adversas. O fato do número de medicamentos utilizados antes e durante a internação serem fatores independentes para o aparecimento de RAM difere do descrito por Bates e colaboradores [2], embora também já tenha sido descrito por outros autores [3,7].

O tempo de acompanhamento também foi considerado fator preditivo independente para RAM. Autores têm sugerido que a ocorrência de RAM pode contribuir para o aumento do tempo de hospitalização [11]. Por outro lado, pode-se supor, ainda, que o fato de permanecer mais tempo internado leva ao uso de maior número de medicamentos ou ao seu uso por mais tempo, sendo estes os fatores que favoreceriam a ocorrência de RAM [11]. De qualquer forma, permanecer mais tempo no hospital acarreta aumento de risco de novas intercorrências e de custos.

No presente trabalho, não foi observada maior incidência de RAM com a idade, achado similar já foi apresentado por outros pesquisadores [2,3,7,11,16]. Sugere-se que isto se deva ao maior nível de complexidade e gravidade dos casos atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. Assim, mesmo pacientes jovens, mas muito doentes, acabaram utilizando um número maior de medicamentos, o que de fato contribuiria para o maior aparecimento de RAM.

Esse estudo apresenta algumas limitações. A metodologia utilizada teve como base dados obtidos do prontuário do paciente, cuja falta de acurácia tem sido relatada na literatura [6,13]. Estudo desenvolvido nos Países Baixos comparou o registro no prontuário médico de histórias de uso de medicamentos de pacientes admitidos em dois hospitais com dados obtidos nos prontuários informatizados de farmácias comunitárias [13]. Concluiu que as histórias de medicação são muitas vezes incompletas. Assim, 25% dos fármacos em uso não constavam do prontuário

e, para 61% dos pacientes, pelo menos um dos fármacos não estava registrado. Por outro lado, estudo desenvolvido no HCPA, Brasil, mostrou elevada concordância (sensibilidade 81%, especificidade 90%) entre os dados sobre medicamentos do prontuário médico e o observado *in loco* [8].

Além da falta de informação sobre medicamentos, dados clínicos muitas vezes não constam do prontuário. Grupo de pesquisadores canadenses avaliou a documentação sobre fatores de risco cardíaco e história cardiovascular de pacientes hospitalizados com infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca. Constatou que informações não foram documentadas em proporção elevada de casos, variando de 9% a 58%, para pacientes hospitalizados por infarto do miocárdio, e de 19 a 69% para hospitalizações por insuficiência cardíaca [6]. Imagina-se que, em nosso meio, a realidade não seja diferente. Desta forma, pode ser que o número de medicamentos utilizados antes da internação seja ainda maior do que o encontrado, o que reforçaria a preocupação com o maior risco de aparecimento de RAM. Também é possível que algumas intercorrências clínicas, que poderiam levantar a suspeita de reação adversa, não tenham sido registradas, de modo que o número de suspeitas estaria subestimado. Ainda, ao excluir pacientes confusos e desorientados, poderiam não estar sendo investigadas reações adversas relacionadas ao sistema nervoso central, que, desta forma, também estariam sendo subestimadas. Mesmo assim, os efeitos sobre esse sistema constituíram o quarto tipo mais comum de RAM nesse estudo, achado similar ao de Fattinger e colaboradores [7].

De qualquer forma, acredita-se que o presente estudo traz contribuições importantes ao caracterizar os pacientes que apresentam suspeitas de reações adversas a medicamentos e identificar aquelas que são mais freqüentes em um hospital de país em desenvolvimento. A Organização Mundial da Saúde coloca que os dados referentes a esses países são limitados e que se esperaria encontrar aí

uma situação pior do que a constatada em países desenvolvidos [24]. Devido às diferenças de metodologia, não é possível uma comparação adequada, mas sugere-se que a frequência de reações adversas é alta e com grande parte delas de tipo A, ou seja, passíveis de serem previstas e prevenidas, caracterizando um quadro preocupante e que merece planejamento de ações futuras. Assim, nosso estudo contribui para o conhecimento dessa realidade.

Como na prática clínica o acompanhamento de todos pacientes internados não seria custo-efetivo [9], estudos como este podem auxiliar os profissionais que atuam na farmacovigilância, já que identificam as classes e os medicamentos mais freqüentemente envolvidos em diferentes tipos de reações adversas, permitindo direcionar os procedimentos a serem adotados para controle de RAM.

Em conclusão, RAM é um importante problema no meio hospitalar do Brasil, sendo necessária a adoção de medidas para minimizá-lo, tais como desenvolvimento de programas informatizados de alerta, treinamento de profissionais para detecção e prevenção de RAM e aperfeiçoamento das habilidades necessárias para uma prescrição adequada, incluindo maiores informações farmacológicas e sobre uso racional de medicamentos, bem como desenvolvimento intra-hospitalar de protocolos que otimizem a detecção precoce de reações mais graves ou que estabeleçam medidas para sua prevenção.

Agradecimentos

Agradecemos às acadêmicas de Farmácia Carmen Raya Amazarray, Cláudia Cusin, Gabriela da Luz Garcia da Rosa, Larissa Salati Ludwig, Marcell Ludwig, Marina Franceschini Susin, Roberta Vanacor, Thaís Piccoli Facco, Vanessa Zardo, Sílvia Fischmann Osório pelo auxílio na coleta de dados. Também agradecemos à acadêmica Carla Andréia Daros Maragno pelo auxílio na digitação do banco de dados.

Referências

1. Azaz-Livshits T, Levy M, Sadan B, Shalit M, Geisslinger G, Brune K (1998) Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital:

- pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 45: 309-314
2. Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N *et al.* (1999) Patient Risk Factors for Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. *Arch Intern Med* 159: 2553-2560
 3. Begáud B, Martin K, Fourrier A, Haramburu F (2002) Does age increase the risk of adverse drug reactions? [letter]. *Br J Clin Pharmacol* 54: 548-552
 4. Berry LL, Segal R, Sherrin TP, Fudge KA (1988) Sensitivity and specificity of three methods of detecting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 45: 1534-1539.
 5. Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J (2001) Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol* 56: 935-941
 6. Cox JL, Zitner D, Courtney KD, MacDonald DL, Paterson G, Cochrane B *et al.* (2003) Undocumented patient information: an impediment to quality of care. *The American Journal of Medicine* 114: 211-216
 7. Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U *et al.* (2000) Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 49: 158-167
 8. Heineck I, Ferreira MBC, Doering PL, Schenkel E (1999) Accuracy of Medical Records in Documenting Drug Therapy in Routine Surgical Procedures. *Hospital Pharmacy* 34: 946-948
 9. Jankovic SM, Milovanovic DR, Nedovic D, Petrovic S (2004) Semi-intensive versus intensive monitoring of adverse drug reactions in a hospital [letter]. *Drug Safety* 27: 687-688
 10. Kimelblatt BJ, Young SH, Heywood PM, Mandala AR, Gendelman S,

- Mehl B (1988) Improved reporting of adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 45: 1.086-1.089
11. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Bégau B (2000) Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 55: 181-186
 12. Laporte JR, Capellà D (1993) Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamento. In: Laporte JR, Tognoni G (eds) *Principios de Epidemiología del Medicamento*. 2.ed. Masson, Barcelona, pp 99-100
 13. Lau HS, Florax C, Porsius AJ, Boer A (2000) The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. *Br J Clinical Pharmacol* 49: 597-603.
 14. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 279: 1200-1205
 15. Manesse CK, Derkx FHM, De Ridder MAJ, Man in't Veld' AJ, Van der Cammen TJM (2000) Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing* 29: 35-39
 16. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilie M (1998) Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department at general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 45: 301-308
 17. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, *et al* (1981) A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharm Ther* 46: 239-245
 18. Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G (2002) Reações

adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar.

Rev Assoc Med Bras 48: 237-241

19. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK (1998) Adverse Drug Reaction. *BMJ* 316: 1295-1298
20. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B (2000) Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 320: 1036
21. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-de Santis ER (2000) Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 34: 1373-1379
22. Tegeder I, Levy M, Muth-Selbach U, Oelkers R, Neumann F, Dormann H *et al.* (1999) Retrospective analysis of the frequency and recognition of adverse drug reactions by means of automatically recorded laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol* 47: 557-564
23. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A (2002) Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier extra* Disponível em <http://www.ebandolier.com>. Acessado em 05/09/2003
24. World Health Organization (2002) Safety of Medicines a guide to detecting and reporting adverse drug reaction. WHO, Geneva

Tabela 1 – Medicamentos mais freqüentemente prescritos

Medicamentos	Número de pacientes com prescrição do medicamento (%)
Metoclopramida	328 (97,9)
Paracetamol	297 (88,6)
Dipirona	207 (61,8)
Heparina	186 (55,5)
Furosemida	115 (34,3)
Omeprazol	111 (33,1)
Codeína + Paracetamol	101 (30,1)
Captopril	97 (28,9)
Combinações de picossulfato de sódio	88 (26,2)
Ácido acetilsalicílico	81 (24,2)
Salbutamol	81 (24,2)
Diazepam	78 (23,3)
Hidroclorotiazida	74 (22,1)
Prednisona	74 (22,1)
Brometo de ipratrópio	73 (21,8)
Petidina (meperidina)	68 (20,3)
Midazolam	67 (20,0)
Sulfametoxazol + Trimetropima	62 (18,5)
Morfina	60 (17,9)
Dinitrato de isossorbida	59 (17,6)

Tabela 2 - Suspeitas de reações adversas a medicamentos e classe de fármacos mais comumente suspeita de causá-las

TIPO DE RAM	RAM no período total do estudo (%)	RAM antes internação (%) ^a	RAM durante internação (%) ^a	FÁRMACOS
Gastrointestinal	111 (31,3)	28 (41,2)	83 (28,9)	Analgésicos (23), agentes antineoplásicos (15), antitrombóticos (10), antibacterianos sistêmicos (9), antimicobactérias (8)
Pele e Mucosa	67 (18,9)	11 (16,2)	56 (19,5)	Corticosteróides sistêmicos (16), antibacterianos sistêmicos (16), agentes antineoplásicos (9), analgésicos (5), antiinflamatórios e antireumáticos (3)
Sistema Hematológico	39 (11,0)	13 (19,1)	26 (9,1)	Agentes antineoplásicos (17), antitrombóticos (12), antibacterianos sistêmicos (4), antivirais sistêmicos (4)
Sistema Nervoso Central	30 (8,4)	02 (2,9)	28 (9,8)	Psicolépticos (10), terapia cardíaca (5), analgésicos (4)
Sistema Endócrino	29 (8,2)	05 (7,3)	24 (8,4)	Fármacos usados em diabetes (22), corticosteróides sistêmicos (5)
Equilíbrio Eletrolítico	27 (7,6)	01 (1,5)	26 (9,1)	Diuréticos (9), agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina (6), corticosteróides sistêmicos (4), antimicóticos sistêmicos (4)
Sistema Renal	22 (6,2)	01 (1,5)	21 (7,3)	Diuréticos (6), antitrombóticos (4), agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina (4), antiinflamatórios e antireumáticos (4)
Sistema Cardiovascular	15 (4,2)	02 (2,9)	13 (4,6)	Corticosteróides sistêmicos (5), agentes para obstrução das vias respiratórias (4), terapia cardíaca (3), agentes beta-bloqueadores (2)
Sistema Respiratório	08 (2,2)	03 (4,4)	05 (1,7)	Agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina (6)
Sistema Músculo-esquelético	04 (1,1)	01 (1,5)	03 (1,0)	Corticosteróides para uso sistêmico (2)
Oftalmológico	01 (0,3)	-	01 (0,3)	Corticosteróides para uso sistêmico (1)
Outros	02 (0,6)	01 (1,5)	01 (0,3)	Antibacterianos para uso sistêmico (1), antimicóticos para uso sistêmico (1)
Total de RAM	355 (100)	68 (100)	287 (100)	

^aPorcentagem em relação ao número de RAM no respectivo período

Tabela 3 - Características dos pacientes com e sem suspeita de RAM

Características	Pacientes sem RAM (n=192)	Pacientes com RAM (n=143)	Significância (P)
Sexo			
Feminino	101 (52,6%)	83 (58%)	0,322
Idade (anos)	51,172 ± 18,946 (12-92)	53,727 ± 16,220 (12-82)	0,186
Tempo de acompanhamento (dias)	11,229 ± 7,924 (1-60)	18,601 ± 12,431 (3-73)	0,000*
Número de diagnósticos	2,906 ± 1,381 (1-7)	3,322 ± 1,660 (1-8)	0,016*
Número de medicamentos antes da internação	4,500 ± 3,810 (0-22)	5,895 ± 5,352 (0-29)	0,013*
Número de medicamentos prescritos durante a internação	13,427 ± 5,305 (3-33)	18,888 ± 7,591 (4-42)	0,000*

*Diferença significativa entre os dois grupos – com e sem suspeita de RAM

Tabela 4 – Resultado da regressão logística para variáveis categorizadas

Características	Pacientes sem RAM (n=192)	Pacientes com RAM (n=143)	RC	IC 95%	Significância (P)
Sexo					
Masculino	91	60	-	-	-
Feminino	101	83	1,35	0,80 - 2,29	0,262
Idade					
< ou = 65 anos	139	103	-	-	-
> 65 anos	53	40	0,92	0,54 - 1,57	0,766
Tempo de acompanhamento					
< ou = 7 dias	65	16	-	-	-
> 7 dias	127	127	4,03	2,08 - 7,82	0,000*
Número de diagnósticos					
< ou = 2	79	51	-	-	-
> 2	113	92	0,97	0,59 - 1,59	0,899
Número de medicamentos antes da internação					
< ou = 5	155	90	-	-	-
> 5	37	53	2,93	1,69 - 5,06	0,000*
Número de medicamentos prescritos durante internação					
< ou = 10	58	15	-	-	-
> 10	134	128	2,30	1,19 - 4,45	0,014*

*Diferença significativa entre os dois grupos – com e sem suspeita de RAM

Anexos

Anexo 1

Ficha de coleta de dados

Nº ficha: _____

Coletado por: _____

Data da coleta: __/__/__.

Dados do paciente:

Nome: _____ Leito: _____ Registro: _____ Idade: _____

Data da internação: __/__/__ Origem: _____ Sexo: () Fem () Masc

Peso: _____ Altura: _____ Raça: () negra () branca () amarela

Clínica ou equipe: _____

Problemas ou diagnósticos antigos (mais de 30 dias antes da internação)

_____ (CID _____)

Procedimentos realizados durante a internação atual (de enfermagem, diagnóstico)

Data de início dos sintomas	Problemas atuais (queixas e diagnósticos no momento da internação)	CID

Registro de reação adversa (alergias) a medicamento:

Data	Medicamento suspeito	Reação:

(1) sim (2) não

Desfecho do caso:

() morte () recuperação () seqüelas () transferência () outro _____

Data da alta: __/__/__.

Anexo 2

Ficha de Análise de RAM

Nome do paciente: _____

Algoritmo de Naranjo

N.º	Medicamento	reação adversa	questão do algoritmo											Classificação	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	soma		

Algoritmo de Karch & Lasagna

N.º	Questão do algoritmo							Classificação
	1	2	3	4	5	6	7	

Algoritmo de Jones

N.º	questão do algoritmo						Classificação
	1	2	3	4	5	6	

Anexo 3

Algoritmo de Naranjo e colaboradores

Perguntas	Sim	Não	Não Se Sabe
1. Existem estudos prévios sobre esta reação?	+ 1	0	0
2. A reação adversa ocorreu após a administração do medicamento?	+2	-1	0
3. O paciente melhora quando o medicamento é retirado ou quando se administra um antagonista específico?	+1	0	0
4. A reação reaparece quando se readministra o medicamento?	+2	-1	0
5. Excluindo o uso de medicamentos, existem outras causas capazes de determinar o surgimento da reação?	-1	+2	0
6. A reação reaparece ao se administrar um placebo?	-1	+1	0
7. O medicamento foi detectado no sangue ou em outros líquidos orgânicos, em concentrações consideradas tóxicas?	+1	0	0
8. A reação foi mais intensa quando se aumentou a dose, ou menos intensa quando a dose foi reduzida?	+1	0	0
9. O paciente já apresentou alguma reação semelhante ao mesmo medicamento ou a um fármaco similar?	+1	0	0
10. A reação adversa foi confirmada por meio de alguma evidência objetiva?	+1	0	0

Tipo de Reação	Pontuação
<i>Definida (provada)</i>	=/ > 9
<i>Provável</i>	5 - 8
<i>Possível</i>	1 - 4
<i>Duvidosa (Condicional)</i>	=/ < 0

Anexo 4

Diagnósticos de Alta da Amostra Estudada

Diagnóstico de Alta	Nº de Pacientes
Doenças crônicas das vias aéreas inferiores	25
Neoplasias Malignas do tecido linfático, hematopoiético e de tecidos correlatos	24
Outras formas de doença do coração	20
Doenças cerebrovasculares	17
Influenza e pneumonia	17
Transtornos da vesícula biliar, das vias biliares e do pâncreas	16
Doenças isquêmicas do coração	15
Doença pelo Vírus da Imunodeficiência Humana	12
Outras doenças bacterianas	08
Neoplasias Malignas dos órgãos digestivos	08
Diabetes mellitus	08
Transtornos episódicos e paroxísticos	08
Doenças hipertensivas	08
Outras doenças do aparelho urinário	08
Doenças do fígado	07
Neoplasias Malignas do aparelho respiratório e dos órgãos intratorácicos	06
Doenças do esôfago, do estômago e do duodeno	06
Doenças sistêmicas do tecido conjuntivo	06
Neoplasias Malignas de localização mal definidas, secundárias e de localizações não especificadas	05
Doenças glomerulares	05
Tuberculose	04
Neoplasias Malignas dos órgãos genitais femininos	04
Doenças das veias, dos vasos linfáticos e dos gânglios linfáticos, não classificadas em outra parte	04
Infecções agudas das vias aéreas superiores	04
Sintomas e sinais gerais	04
Infecções de Transmissão predominantemente Sexual	03
Neoplasias Malignas do Tecido mesotelial e tecidos moles	03
Neoplasia Maligna da Mama	03
Neoplasias Malignas dos órgãos genitais masculinos	03
Transtornos de outras glândulas endócrinas	03
Distúrbios metabólicos	03
Outros transtornos do sistema nervoso	03
Febre reumática aguda	03
Doenças das artérias, das arteríolas e dos capilares	03
Infecções da pele e do tecido subcutâneo	03
Doenças renais túbulo-intersticiais	03
Insuficiência renal	03
Micoses	02
Neoplasias Malignas do trato urinário	02
Anemias nutricionais	02
Anemias hemolíticas	02
Anemias aplásticas e outras anemias	02
Transtornos da glândula tireóide	02
Transtornos do humor	02
Doenças inflamatórias do Sistema Nervoso Central	02

Diagnóstico de Alta	Nº de Pacientes
Transtornos dos nervos, das raízes e dos plexos nervosos	02
Polineuropatias e outros transtornos do sistema nervoso periférico	02
Doença cardíaca pulmonar e doença da circulação pulmonar	02
Outras doenças respiratórias que afetam principalmente o interstício	02
Outras doenças da pleura	02
Outras doenças do aparelho respiratório	02
Doenças do peritônio	02
Outras doenças do aparelho digestivo	02
Poliartropatias inflamatórias	02
Dorsopatias	02
Osteopatias e condropatias	02
Calculose renal	02
Sintomas e sinais relativos ao aparelho circulatório e respiratório	02
Algumas doenças bacterianas zoonóticas	01
Hepatite viral	01
Outras Doenças por Vírus	01
Doenças devidas a protozoários	01
Helmintíases	01
Seqüelas de doenças infecciosas e parasitárias	01
Melanomas e outras neoplasias malignas da pele	01
Neoplasia benigna da glândula tireóide	01
Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido dos órgãos genitais femininos	01
Defeitos da coagulação, púrpura e outras afecções hemorrágicas	01
Outras doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos	01
Transtornos neuróticos, transtornos relacionados com "stress" e transtornos somatoformes	01
Doenças da junção mio neural e dos músculos	01
Transtornos do nervo óptico e das vias ópticas	01
Doenças reumáticas crônicas do coração	01
Hérnia	01
Enterites e colites não-infecciosas	01
Outras doenças dos intestinos	01
Transtornos não-inflamatórios do trato genital feminino	01
Outras malformações congênitas	01
Complicações de cuidados médicos e cirúrgicos não classificadas em outra parte	01

Anexo 5

Tipos de suspeitas de RAM X medicamentos envolvidos

Órgão ou Sistema	n	Tipo de RAM	n	Medicamento
GASTRINTESTINAL	111	Constipação	20	Carbonato de cálcio (1), morfina (7), codeína (10), petidina (1), amitriptilina (1)
		Diarréia	30	Óleo mineral (3), picossulfato de sódio em combinação (8), lactulose (7), dipiridamol (1), manitol (1), digoxina (1), ampicilina (1), amoxicilina (1), ampicilina + inibidores da betalactamase (1), amoxicilina + inibidores da betalactamase (1), ceftriaxona (1), clindamicina (1), metronidazol (1), lamivudina (1), colchicina (1)
		Dor Abdominal	02	Picossulfato de sódio em combinação (1), prednisona (1)
		Esofagite	01	Prednisona (1)
		Hepatotoxicidade	12	Lovastatina (1), doxiciclina (1), tetraciclina (1), rifampicina (1), isoniazida (2), pirazinamida (2), etambutol (1), diclofenaco (1), ácido valpróico (1), carbamazepina (1)
		Hemorragia Digestiva	09	Varfarina (2), heparina (1), enoxaparina (1), ácido acetilsalicílico (4), diclofenaco (1)
		Náuseas e/ou vômitos e/ou dor epigástrica	34	Butilbrometo de escopolamina (1), manitol (1), espironolactona (1), cetoconazol (1), isoniazida em combinação (1), pirazinamida (1), indinavir (2), ritonavir (2), lamivudina (1), combinações de nucleosídeos e nucleotídeos inibidores da transcriptase transversa (1), ciclofosfamida (3), melfalano (1), carmustina (1), citarabina (1), fluoruracila (1), vincristina (1), etoposídeo (1), doxorubicina (1), idarrubicina (1), bleomicina (2), cisplatina (2), baclofeno (1), morfina (3), codeína (1), petidina (1), albendazol (1)
		Úlcera gástrica	01	Ácido acetilsalicílico (1)
		Fezes escuras	01	Sulfato ferroso (1)
Cólica	01	Lactulose (1)		

Órgão ou Sistema	n	Tipo de RAM	n	Medicamento
PELE E MUCOSA	67	Candidíase	18	Prednisona (10), hidrocortisona (1), amoxicilina + inibidores da betalactamase (1), citarabina (1), cladribina (1), idarrubicina (1), ciclosporina (1), beclometasona (2)
		Candidíase Esofágica	02	Prednisona (2)
		Edema	02	Prednisona (2)
		Edema Facial	01	Prednisona (1)
		Herpes zoster	01	Prednisona (1)
		Reações Cutâneas Alérgicas	33	Omeprazol (1), granisetrona (1), ampicilina (2), oxacilina (3), ampicilina + inibidores da betalactamase (1), ceftazidima (1), cefepima (1), sulfametoxazol + trimetoprima (2), claritromicina (1), ampicacina (1), ciproflaxacino (1), levofloxacino (1), vancomicina (1), anfotericina B (1), isoniazida em combinação (1), pirazinamida (1), aciclovir (1), estavudina (1), metotrexato (1), citarabina (1), tenoxicam (1), naproxeno (1), rofecoxibe (1), alopurinol (1), dipirona (2), fenitoína (1), meio de contraste iodado (2)
		Xerostomia	05	Morfina (1), codeína (1), petidina (1), amitriptilina (2)
		Reações Cutâneas não alérgicas	01	Dexametasona (1)
		Alopécia	04	Citarabina (2), idarrubicina (2)

Órgão ou Sistema	n	Tipo de RAM	n	Medicamento
SISTEMA HEMATOLÓGICO	39	Alterações hematológicas (leucopenia, pancitopenia, neutropenia, linfopenia, leucocitose)	22	Dexametasona (1), oxacilina (1), sulfametoxazol + trimetoprima (2), gentamicina (1), ritonavir (1), zidovudina (1), lamivudina (2), ciclofosfamida (1), ifosfamida (1), mercaptopurina (1), citarabina (1), gencitabina (1), vincristina (1), etoposídeo (2), docetaxel (1), doxorubicina (1), idarrubicina (1), carboplatina (1), rofecoxibe (1)
		Aplasia	02	Mercaptopurina (1), hidroxycarbamida (1)
		Epistaxe	04	Varfarina (2), heparina (2)
		Equimoses	01	Heparina (1)
		Hematomas	04	Heparina (3), enoxaparina (1)
		Alterações da Coagulação	03	Varfarina (1), heparina (2)
		Neutropenia febril	03	Ciclofosfamida (1), doxorubicina (1), carboplatina (1)
SISTEMA NERVOSO CENTRAL	30	Agitação psicomotora	01	Morfina (1)
		Alucinações	01	Morfina (1)
		Cefaléia	05	Nitroglicerina (1), dinitrato de isossorbida (3), hidralazina (1)
		Depressão	01	Prednisona (1)
		Depressão do Sistema Nervoso Central (sonolência, bradipsiquismo)	14	Baclofeno (1), morfina (1), petidina (1), clorpromazina (1), haloperidol (1), diazepam (6), midazolam (1), dexclorfeniramina (1), prometazina (1)
		Desorientação	01	Midazolam (1)
		Tontura	01	Dinitrato de isossorbida (1)
		Neuropatia	01	Carboplatina (1)
		Síndrome psicótica	01	Prednisona (1)
		Tremores	04	Anfotericina B (1), fluoxetina (1), salbutamol (2)

Órgão ou Sistema	n	Tipo de RAM	n	Medicamento
SISTEMA ENDÓCRINO	29	Hiperglicemia	01	Prednisona (1)
		Hipoglicemia	22	Insulina (21), glibenclamida (1)
		Dislipidemia	01	Acitretina (1)
		Síndrome de Cushing	04	Prednisona (4)
		Diabetes mellitus	01	Prednisona (1)
EQUILÍBRIO ELETROLÍTICO	27	Hiperpotassemia	14	Cloreto de potássio (2), espironolactona (3), captopril (6), dexametasona (1), anfotericina B (2)
		Hipopotassemia	09	Hidroclorotiazida (2), furosemida (2), prednisona (1), hidrocortisona (1), anfotericina B (1), fluoxetina (1), salbutamol (1)
		Hipocalcemia	02	Anfotericina B (1), furosemida (1)
SISTEMA RENAL	22	Hematúria	04	Varfarina (2), heparina (1), enoxaparina (1)
		Insuficiência Renal Aguda	01	amicacina (1)
		Redução da função renal	16	Hidroclorotiazida (1), furosemida (5), captopril (3), enalapril (1), citarabina (1), indometacina (1), diclofenaco (2), cetoprofeno (1), meio de contraste iodado (1)
		Retenção Urinária	01	Amitriptilina (1)
SISTEMA CARDIOVASCULAR	15	Alterações da Pressão Arterial	01	Hidrocortisona (1)
		Angina	01	Metformina (1)
		Bloqueio átrio ventricular de 2º grau	01	Digoxina (1)
		Bradicardia	03	Amiodarona (1), metoprolol (1), atenolol (1)
		Hipertensão	01	Prednisona (1)
		Hipotensão	02	Nitroglicerina (1), baclofeno (1)
		Taquicardia	04	Salbutamol (2), brometo de ipratrópio (1), teofilina (1)
		Palpitações	01	Butilbrometo de escopolamina (1)
Flebite	01	Benzilpenicilina (1)		

Órgão ou Sistema	n	Tipo de RAM	n	Medicamento
SISTEMA RESPIRATÓRIO	8	Tosse	06	Captopril (4), enalapril (2)
		Hemóptise	02	Varfarina (1), enoxaparina (1)
SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO	4	Dor muscular	01	Cloreto de potássio (1)
		Miopatia	02	Prednisona (2), pirazinamida (1)
		Osteoporose	01	Prednisona (1)
OFTALMOLÓGICO	1	Conjuntivite bacteriana	01	Prednisona (1)
OUTROS	2	Febre	01	Anfotericina B (1)
		Calafrios + febre	01	Clindamicina (1)

Anexo 6

Número de suspeitas de RAM detectadas por medicamento

Medicamentos envolvidos com suspeita de RAM	Nº de suspeitas
Prednisona	32
Insulina	21
Morfina	14
Captopril	13
Codeína	12
Heparina	10
Picossulfato de sódio em combinação	9
Furosemida	8
Lactulose	8
Varfarina	8
Anfotericina B	7
Diazepam	6
Ácido acetilsalicílico	5
Ciclofosfamida	5
Idarrubicina	5
Pirazinamida	5
Salbutamol	5
Amitriptilina	4
Diclofenaco	4
Dinitrato de isossorbida	4
Enoxaparina	4
Espironolactona	4
Lamivudina	4
Oxacilina	4
Petidina	4
Sulfametoxazol + trimetoprima	4
Ampicilina	3
Baclofeno	3
Carboplatina	3
Cloreto de potássio	3
Dexametasona	3
Doxorrubicina	3
Enalapril	3
Etoposídeo	3
Hidroclorotiazida	3
Hidrocortisona	3
Meio de contraste iodado	3
Óleo mineral	3
Ritonavir	3

Medicamentos envolvidos com suspeita de RAM	Nº de suspeitas
Amicacina	2
Amoxicilina + inibidores da betalactamase	2
Ampicilina + inibidores da betalactamase	2
Beclometasona	2
Bleomicina	2
Butilbrometo de escopolamina	2
Carbonato de cálcio	2
Cisplatina	2
Clindamicina	2
Digoxina	2
Dipirona	2
Fluoxetina	2
Indinavir	2
Isoniazida	2
Isoniazida em combinação	2
Manitol	2
Mercaptopurina	2
Midazolam	2
Nitroglicerina	2
Rofecoxibe	2
Vincristina	2
Aciclovir	1
Ácido valpróico	1
Acitretina	1
Albendazol	1
Alopurinol	1
Amiodarona	1
Amoxicilina	1
Atenolol	1
Benzilpenicilina	1
Brometo de ipratrópio	1
Carbamazepina	1
Carmustina	1
Cefepima	1
Ceftazidima	1
Ceftriaxona	1
Cetoconazol	1
Cetoprofeno	1
Ciclosporina	1
Ciproflaxacino	1
Citarabina	1
Cladribina	1
Claritromicina	1
Clorpromazina	1
Colchicina	1
Combinações de nucleosídeos e nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa	1

Medicamentos envolvidos com suspeita de RAM	Nº de suspeitas
Dexclorfeniramina	1
Dipiridamol	1
Docetaxel	1
Doxiciclina	1
Estavudina	1
Etambutol	1
Fenitoína	1
Fluoruracila	1
Gencitabina	1
Gentamicina	1
Glibenclamida	1
Granisetrona	1
Haloperidol	1
Hidralazina	1
Hidroxicarbamida	1
Ifosfamida	1
Indometacina	1
Levofloxacino	1
Lovastatina	1
Melfalano	1
Metformina	1
Metoprolol	1
Metotrexato	1
Metronidazol	1
Naproxeno	1
Omeprazol	1
Prometazina	1
Rifampicina	1
Sulfato ferroso	1
Tenoxicam	1
Teofilina	1
Tetraciclina	1
Vancomicina	1
Zidovudina	1

Anexo 7

Número de suspeitas de RAM por classe farmacológica

Classes de Fármacos envolvidas com as suspeitas de RAM	Nº de suspeitas (%)
Antiinfeciosos para uso sistêmico	65 (18,1)
Fármacos que atuam no sistema nervoso central	52 (14,4)
Fármacos que atuam no trato alimentar e metabolismo	50 (13,9)
Fármacos que atuam no sistema cardiovascular	46 (12,8)
Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	44 (12,2)
Preparados hormonais sistêmicos	36 (10,0)
Fármacos que atuam no sangue e órgãos hematopoiéticos	34 (9,4)
Fármacos que atuam no sistema músculo-esquelético	16 (4,4)
Fármacos que atuam no sistema respiratório	11 (3,1)
Vários	03 (0,8)
Fármacos que atuam no sistema dermatológico	02 (0,6)
Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	01 (0,3)

Anexo 8

RAM classificadas como não relacionadas

RAM	Medicamento	Período	Deteção	Tipo de ram
Febre	Benzilpenicilina	Antes da internação	Equipe	A
Hipopotassemia	Furosemida	Durante a internação	Pesquisadores	A
Hepatotoxicidade	Naproxeno	Antes da internação	Equipe	A
Hipopotassemia	Hidrocortisona	Durante a internação	Pesquisadores	A
Constipação	Amitriptilina	Antes da internação	Pesquisadores	A

Anexo 9

Produção Científica realizada com dados do projeto

Trabalhos apresentados em eventos

ZARDO, V.; HEINECK, I.; CAMARGO, A. L.; FERREIRA, M.B.C. Identificação e quantificação de reações adversas a medicamentos em unidades de internação de clínica médica em hospital universitário. In: 22º Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2002, Porto Alegre, 2002.

ZARDO, V.; HEINECK, I.; CAMARGO, A. L.; FERREIRA, M.B.C. Identificação e quantificação de reações adversas a medicamentos em hospital universitário. In: XIV Salão de Iniciação Científica/ UFRGS, 2002, Porto Alegre. Livro de Resumos Iniciação Científica 2002. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2002.

SEHN, R.; CAMARGO, A. L.; HEINECK, I. Interações Medicamentosas potenciais em prescrições médicas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. In: IV Congresso da Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar/ I Congresso da Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia, 2002, Rio de Janeiro, 2002.

MARAGNO, C.A.D.; HEINECK, I.; CAMARGO, A.L.; FERREIRA, M.B.C. Comparação entre três algoritmos usados para avaliar suspeitas de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados. In: XV Salão de Iniciação Científica/ UFRGS, 2003, Porto Alegre. Livro de Resumos Iniciação Científica 2003, 2003.

MARAGNO, C.A.D.; HEINECK, I.; CAMARGO, A.L.; FERREIRA, M.B.C. Estudo comparativo da utilização de medicamentos em pacientes idosos e não idosos internados em unidades de clínica médica. In: XVI Salão de Iniciação Científica/ UFRGS, 2004, Porto Alegre. Livro de Resumos Iniciação Científica 2004, 2004.

Capítulos de livros

HEINECK, I.; CAMARGO, A. L.; FERREIRA, M.B.C. Reações adversas a medicamentos. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. Farmacologia Clínica. Fundamentos da Terapêutica Racional. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004. p.73-85.

Artigos publicados em periódicos

SEHN, R.; CAMARGO, A. L.; HEINECK, I.; FERREIRA, M.B.C. Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições de Pacientes Hospitalizados. *Infarma*, Brasília - DF, v. 15, n. 9/10, p. 77-81, 2003.