

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Eventos adversos a medicamentos: bancos de dados administrativos de pacientes hospitalizados e registro de óbitos como fonte de informação”

por

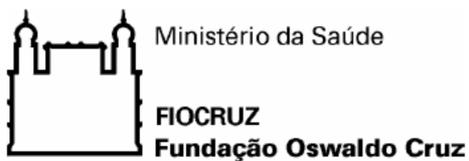
Ana Cristina Marques Martins

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

Orientador principal: Prof.^a Dr.^a Suely Rozenfeld

Segunda orientadora: Prof.^a Dr.^a Fabíola Giordani Cano

Rio de Janeiro, março de 2015.



Esta tese, intitulada

“Eventos adversos a medicamentos: bancos de dados administrativos de pacientes hospitalizados e registro de óbitos como fonte de informação”

apresentada por

Ana Cristina Marques Martins

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Helena Lutescia Luna Coelho

Prof.^a Dr.^a Ana Cecília de Sá Campello Faveret

Prof.^a Dr.^a Lusiele Guaraldo

Prof. Dr. Francisco José Roma Paumgarten

Prof.^a Dr.^a Suely Rozenfeld – Orientadora principal

Tese defendida e aprovada em 27 de março de 2015.

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

M386e Martins, Ana Cristina Marques
Eventos adversos a medicamentos: bancos de dados administrativos de pacientes hospitalizados e registros de óbitos como fonte de informação. / Ana Cristina Marques Martins. -- 2015.
x, 124 f. : tab. ; graf.

Orientador: Suely Rozenfeld
Fabiola Giordani
Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.

1. Segurança do Paciente. 2. Hospitalização. 3. Metanálise.
4. Revisão. 5. Farmacoepidemiologia. 6. Classificação Internacional de Doenças. 7. Base de Dados. 8. Sistemas de Informação. 9. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.
10. Estudos Retrospectivos. 11. Registros de Mortalidade. I. Título.

CDD – 22.ed. – 362.104258

AGRADECIMENTOS

Essa tese não é o resultado de um trabalho individual, mas de um coletivo de ideias, iniciativas e esforços. Ao olhar para trás, vejo as muitas pessoas que participaram comigo desse percurso, orientando, trabalhando, incentivando e às vezes só ouvindo. Gostaria de expressar minha gratidão a todos. Não vou conseguir.

Em primeiro lugar, o meu agradecimento a Suely Rosenfeld, pela sua excelência em orientar e por sua amizade, desde o início e a Fabíola Giordani, co-orientadora que ao se unir a esse projeto se engajou de tal forma que não me deixou desanimar nem um só momento. As duas, mil agradecimentos pela generosidade de dividir comigo parte do conhecimento de vocês, tentei aproveitar cada conversa e espero que muitas ainda estejam por vir.

Também quero agradecer aos profissionais que dedicaram seu tempo e estudo para ajudar nessa pesquisa, todos foram muito atenciosos, gastaram seu tempo e experiência para nos ajudar. Nossas conversas virtuais e presenciais foram muito importantes para a construção de um item essencial dessa tese; meus agradecimentos a Nair Navarro de Miranda, a Maria das Graças Mota Melo, ao professor Ruy Laurenti; e aos demais pesquisadores que por e-mail, nos deram sua contribuição.

Gostaria de agradecer a pós-graduação da Escola Nacional de Saúde Pública. Esse estudo foi apoiado pelo projeto INOVA (ENSP-045-FIO-13) recursos que possibilitaram o aprimoramento dos nossos planos.

Ao André Braga que com profissionalismo e tranquilidade construiu conosco a base de dados, ouvindo atentamente cada justificativa, quando na verdade só o que ele precisava era a especificação.

O meu agradecimento aos membros da banca, que se disponibilizaram a leitura e crítica da tese. É uma honra ter esse trabalho avaliado por vocês. Essa troca de ideias, esses raros momentos, é o que mais me encanta na vida acadêmica.

Ao James Bennet, pela correção dos textos em inglês e por me ouvir explicar tantas vezes meu projeto.

A Maria Antonieta Pimenta por sua disponibilidade e leitura cuidadosa da Tese, desde o início, no primeiro projeto. Gostaria de agradecer aos meus amigos da ANS pelo apoio e encorajamento. Aos Gerentes da ANS com os quais convivi nesses quatro anos e que possibilitaram meus horários especiais e a licença, respeitando todos os meus momentos de dedicação ao projeto.

A minha mãe que além de mãe, foi secretária, babá, cozinheira, organizadora e diplomata, sempre disponível ao meu chamado, coisas de mãe e eu, não abri mão de usar e abusar do seu tempo e atenção.

Aos meus filhos, Rafael pelo seu bom humor, seu sorriso, me divertindo muito nos poucos momentos de folga e ao Filipe por estar sempre junto, opinando, preocupado e sempre me exigindo a excelência acadêmica. Pelos debates que tivemos, enquanto cozinávamos e que geraram algumas boas ideias pra a tese. Meninos, vocês me ensinam a ver as coisas por ângulos diferentes.

Ao Júlio, por seu amor e companheirismo e por participar de todas as dimensões da minha vida.

E por último, e mais importante, quero agradecer a Deus, por me permitir desenvolver essa tese, pelas novas amizades, novos projetos e perspectivas.

RESUMO

Introdução: Estudos em vários países mostram frequência elevada de Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) entre os pacientes hospitalizados. Os bancos de dados administrativos e de óbitos são fonte importante de informação quando se empregam os códigos da CID-10 sugestivos de EAM neles registrados.

Objetivo: Compreender o papel dos EAM ocorridos em pacientes hospitalizados e identificar a magnitude, o tipo e o impacto potencial dos mesmos no Brasil.

Métodos: A metodologia compreendeu três etapas: Revisão sistemática da literatura com meta-análise de estudos sobre a ocorrência de EAM durante hospitalização; Definição da lista de códigos CID-10 relativos aos EAM; Estudo retrospectivo de identificação de EAM nos sistemas de informação em saúde de dados hospitalares e de mortalidade.

A revisão incluiu estudos observacionais de EAM ocorridos em paciente adultos em hospitais. A busca dos artigos compreendeu Medline, Embase, Lilacs e Google Scholar e portal de teses. Utilizando-se o modelo de efeitos aleatórios, estimou-se a proporção de pacientes com EAM por método de identificação de eventos: Notificação Estimulada (NE), Monitoramento Retrospectivo (MR) e Monitoramento Prospectivo (MP). Metarregressão foi utilizada para explorar as fontes de heterogeneidade nas estimativas. A lista de códigos da CID-10 relacionados aos EAM foi sintetizada a partir da revisão da literatura e da opinião de especialistas. A lista foi aplicada numa avaliação retrospectiva, entre 2008 e 2012, de pacientes de todas as idades. As fontes de dados foram as bases de dados nacionais de hospitalização (SIH-SUS e CIHA) e da mortalidade (SIM). Proporções de EAM e taxas de mortalidade por milhão foram calculadas por ano, faixas etárias, características da hospitalização e categorias dos eventos.

Resultados: Os 25 artigos incluídos na análise quantitativa foram heterogêneos em relação à qualidade, à definição de EAM e aos resultados. As estimativas foram diferentes entre os subgrupos, com intervalos de confiança que não se sobrepõem: 2,3% (1,6-4,5 IC95%); 8,7% (4,8-15,3 IC95%) e 21,3% (15,7-28,3 IC95%), nos subgrupos NE, MR e MP, respectivamente. Na metarregressão, duas variáveis estiveram associadas às proporções de EAM na análise univariada, o ano de publicação e o detalhamento do método, mas os resultados não foram estatisticamente significativos quando analisados simultaneamente. Foi selecionada uma lista com 595 códigos da CID-10 que expressam os EAM. As proporções de hospitalizações com EAM se mantiveram em torno de 0,46%, no período entre 2008 a 2012. Houve aumento nas proporções de eventos fatais (SIM), com Taxa de mortalidade por milhão de óbitos entre 9,33 (2008) e 13,91 (2012). Os transtornos mentais e os psicotrópicos estão relacionados à maioria dos eventos identificados. A maioria dos códigos identificados foi da categoria efeitos adversos pertencentes ao diversos capítulos da CID-10.

Conclusão: As estimativas encontradas na meta-análise indicam que a incidência de EAM durante a hospitalização é elevada e que o número de eventos identificados varia entre os estudos a depender do método de identificação. Os resultados das análises das bases de dados (SIH-SUS, CIHA e SIM) indicam subnotificação dos casos de EAM. Mas, ainda assim, os resultados revelam informações com abrangência nacional, num período de cinco anos, incluindo internações financiadas e não financiadas pelo SUS, além dos casos fatais (SIM).

Palavras chaves: Segurança do paciente, Hospitalização, Metanálise, Revisão Sistemática, Farmacoepidemiologia, Classificação Internacional de Doenças, Base de dados, Sistemas de Informação, Eventos Adversos, Efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos, Estudos retrospectivos.

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO.....	11
2-EPIDEMIOLOGIA: FREQUÊNCIA E CARACTERÍSTICAS DOS EVENTOS ADVERSOS.....	16
2.1 REVISÕES SISTEMÁTICAS SOBRE FREQUÊNCIA DE EVENTOS ASSOCIADOS À ADMISSÃO HOSPITALAR	17
2.2 REVISÕES SISTEMÁTICAS SOBRE FREQUÊNCIA DE EVENTOS OCORRIDOS DURANTE A HOSPITALIZAÇÃO	18
2.3 ESTUDOS SOBRE A OCORRÊNCIA DE EAM EM POPULAÇÃO BRASILEIRA HOSPITALIZADA	22
2.4 - EVENTOS ADVERSOS AOS MEDICAMENTOS IDENTIFICADOS EM BASES DE DADOS ADMINISTRATIVAS E REGISTROS DE ÓBITOS	24
3-FONTES DE INFORMAÇÃO NACIONAIS E USO EM ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS	26
4- JUSTIFICATIVAS.....	29
5-OBJETIVOS	32
5.1 OBJETIVO GERAL.....	32
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
6- MÉTODOS.....	33
<i>Definições.....</i>	<i>33</i>
6.1 REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE DE ESTUDOS SOBRE A OCORRÊNCIA DE EAM DURANTE HOSPITALIZAÇÃO.....	35
6.1.1- <i>Crterios de inclusão.....</i>	<i>35</i>
6.1.2- <i>Crterios de exclusão</i>	<i>35</i>
6.1.3- <i>Estratgias de buscas, seleo e avaliao da qualidade dos artigos.....</i>	<i>36</i>
6.1.4 - <i>Enquadramento dos estudos segundo o mtodo de identificao de EAM</i>	<i>36</i>
6.1.5 - <i>Extrao de dados.....</i>	<i>37</i>
6.1.6 - <i>Anlise de dados</i>	<i>37</i>
6.2 - LISTA ÚNICA DE CÓDIGOS DA CID-10 RELATIVOS AOS EAM	38
6.2.1- <i>Seleo de artigos com listas de cdigos da CID-10.....</i>	<i>39</i>
6.2.2. <i>Processo de seleo de Cdigos da CID-10.....</i>	<i>43</i>
6.2.3 <i>Preparao da Lista Única de cdigos da CID-10</i>	<i>43</i>
6.3 IDENTIFICAÇÃO DE EAM NOS SISTEMAS DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE: DADOS HOSPITALARES E REGISTROS DE MORTALIDADE.....	50
6.3.1- <i>Elaborao da base de dados</i>	<i>51</i>
6.3.2 – <i>Anlise de dados.....</i>	<i>53</i>
6.4 - ASPECTOS ÉTICOS.....	56
7- RESULTADOS	56
7.1 - REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISE DE ESTUDOS SOBRE A OCORRÊNCIA DE EAM DURANTE HOSPITALIZAÇÃO.....	56
7.1.1 <i>Artigos identificados e selecionados</i>	<i>56</i>
7.1.2 <i>Avaliao da qualidade dos artigos.....</i>	<i>57</i>
7.1.3 <i>Caracterizao dos estudos.....</i>	<i>57</i>
7.1.4 <i>Proporao de EAM por subgrupo de mtodo de identificao de eventos e heterogeneidade</i>	<i>58</i>
7.1.5 <i>Anlises de sensibilidade.....</i>	<i>58</i>
7.1.6 - <i>Metarregresso – Monitoramento prospectivo.....</i>	<i>59</i>
7.2 - LISTAS ÚNICAS DE CÓDIGOS DA CID-10.....	59
7.3-IDENTIFICAÇÃO DE EAM NOS SISTEMAS DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE.....	60
7.3.1 – <i>Sistemas de informao de internaoes hospitalares (SIH-SUS e CIHA).....</i>	<i>60</i>
7.3.2 – <i>Sistema de Informao de Mortalidade (SIM)</i>	<i>78</i>

8 - DISCUSSÃO	88
8.1 - REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISE DE ESTUDOS SOBRE A OCORRÊNCIA DE EAM DURANTE HOSPITALIZAÇÃO.....	88
8.2 – LISTA DE CÓDIGOS DA CID-10 RELATIVOS AOS EAM.....	91
8.3 - IDENTIFICAÇÃO DE EAM NOS SISTEMAS DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE: DADOS HOSPITALARES E REGISTROS DE MORTALIDADE.....	92
9 – CONCLUSÕES E SUGESTÕES.....	99
10 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	101
ANEXOS.....	113
ANEXO 1 - PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE EAM OCORRIDOS DURANTE HOSPITALIZAÇÃO.....	113
ANEXO 2 – REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS SOBRE A OCORRÊNCIA DE EAM DURANTE HOSPITALIZAÇÃO	118
ANEXO 3 - ESTRATÉGIA DE BUSCA DE ARTIGOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS SOBRE A OCORRÊNCIA DE EAM DURANTE HOSPITALIZAÇÃO	119
ANEXO 4 - ESTRATÉGIA DE BUSCA DE ESTUDOS QUE UTILIZARAM BASES DE DADOS ADMINISTRATIVAS.....	120
ANEXO 5 – ANÁLISE DOS CÓDIGOS DÚVIDA.....	121

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Relacionamento entre definições correntes de agravos relacionados aos medicamentos	34
Figura 2 - Fluxograma da seleção de artigos sobre EAM em bases de dados administrativas e códigos da CID-10	39
Figura 3 - Proporção de EAM por subgrupo de método de identificação de eventos	57
Figura 4 – EAM -Mortalidade proporcional. Brasil, 2008 – 2012	77

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Características das revisões sistemáticas sobre EAM associados ou ocorridos durante a internação	20
Quadro 2 - Características dos artigos sobre EAM em bases de dados administrativas e códigos da CID-10	40
Quadro 3 - Motivos para a inclusão de códigos CID-10 que não preencheram os critérios	45
Quadro 4 - Resultados das análises dos códigos Dúvida	46
Quadro 5 – Lista Única de códigos CID-10 relacionados aos EAM (CID-EAM)	48
Quadro 6 – Variáveis selecionadas nas bases de dados nacionais (SIH-SUS, CIHA e SIM)	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Número e proporção de não preenchimento dos campos dos sistemas de informação relativos aos diagnósticos e às causas de morte	55
Tabela 2- Proporção de hospitalizações com Eventos Adversos a Medicamentos por ano. Brasil, 2008 – 2012	59
Tabela 3 - Características dos pacientes e das hospitalizações sem EAM e com EAM. Brasil, 2008 – 2012	60
Tabela 4 – Proporção de hospitalizações com Eventos Adversos a Medicamentos, por características demográficas e hospitalizações. Brasil, 2008 – 2012	61
Tabela 5 - Proporção de hospitalizações com Eventos Adversos a Medicamentos por Macro Regiões e por Estado. Brasil, 2008 – 2012	62
Tabela 6 – Proporção de hospitalizações por categoria do código da CID-10, por ano. Brasil, 2008 – 2012	63
Tabela 7 - Proporção de hospitalizações por categoria de código da CID-10, por faixa etária. Brasil, 2008 – 2012	64
Tabela 8 - Eventos Adversos a Medicamentos - Códigos da CID-10 informados no SIH-SUS. Brasil, 2008 – 2012	65
Tabela 9- Número e proporção de EAM informados no SIH-SUS por faixa etária, segundo as categorias de códigos. Brasil, 2008 – 2012	65
Tabela 10– EAM mais frequentes no SIH-SUS, em pacientes até 18 anos de idade. Brasil, 2008 – 2012	67
Tabela 11– EAM mais frequentes no SIH-SUS, em pacientes entre 19 e 59 anos de idade. Brasil, 2008 – 2012	68
Tabela 12 – EAM mais frequentes no SIH-SUS, em pacientes entre 60 a 74 anos idade. Brasil, 2008 – 2012	69
Tabela 13 – EAM mais frequentes no SIH-SUS, em pacientes com 75 anos ou mais de idade. Brasil, 2008 – 2012	70
Tabela 14 - Eventos Adversos a Medicamentos – Códigos da CID-10 informados no CIHA. Brasil, 2008 – 2012	71
Tabela 15- Número e proporção de EAM informados no CIHA por faixa etária, segundo categorias de código. Brasil, 2008 – 2012	71

Tabela 16 – EAM mais frequentes no CIHA, em pacientes até 18 anos de idade. Brasil, 2008 – 2012	73
Tabela 17 – EAM mais frequentes no CIHA, em pacientes entre 19 e 59 anos de idade. Brasil, 2008 – 2012	74
Tabela 18 – EAM mais frequentes no CIHA, em pacientes entre 60 a 74 anos de idade. Brasil, 2008 – 2012	75
Tabela 19 – EAM mais frequentes no CIHA, em pacientes com 75 anos ou mais de idade. Brasil, 2008 – 2012	76
Tabela 20 – EAM - Taxa de mortalidade por 1.000.000 de habitantes, por ano. Brasil, 2008 – 2012)	77
Tabela 21 – Mortalidade proporcional de casos de EAM, por faixa etária e por sexo. Brasil, 2008 – 2012	78
Tabela 22 – Mortalidade proporcional de óbitos com EAM, segundo Macro Regiões e por Estado. Brasil, 2008 – 2012	79
Tabela 23 – Mortalidade proporcional de casos de EAM, por ano e por faixa etária. Brasil, 2008 – 2012	80
Tabela 24 – EAM - Taxa de Mortalidade por 1.000.000 de habitantes, segundo categorias. Brasil, 2008 – 2012	80
Tabela 25 – EAM – Códigos da CID-10 informados no SIM. Brasil, 2008 – 2012	81
Tabela 26- Número e proporção de EAM informados no SIM por faixa etária, segundo categorias de códigos. Brasil, 2008 – 2012	81
Tabela 27– EAM mais frequentes no SIM, em pessoas até 18 anos de idade. Brasil, 2008 – 2012	83
Tabela 28– EAM mais frequentes no SIM, em pessoas entre 19 e 59 anos de idade. Brasil, 2008 – 2012	84
Tabela 29 – EAM mais frequentes no SIM, em pessoas entre 60 a 74 anos de idade. Brasil, 2008 – 2012	85
Tabela 30– EAM mais frequentes no SIM, em pessoas com 75 anos ou mais de idade. Brasil, 2008 – 2012	86

LISTA DE SIGLAS

AIH - Autorização de Internação Hospitalar

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CID - Classificação Internacional de Doenças

CIHA – Comunicação de Internação Hospitalar e Ambulatorial

CNES - Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde

EA - Eventos Adversos

EAM - Evento Adverso a Medicamentos

EUA - Estados Unidos da América

IHI - *Institute for Healthcare Improvement*

IOM - *Institute of Medicine*

MS - Ministério da Saúde

Notivisa - Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária

OMS – Organização Mundial de Saúde

PRM – Problemas Relacionados a Medicamentos

RAM – Reação Adversa a Medicamentos

SIH-SUS - Sistema de Informações Hospitalares do SUS

SIM - Sistema de Informações sobre Mortalidade

Sinan – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

Sinasc – Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos

WHO – *World Health Organization*

1-INTRODUÇÃO

No início da fase de comercialização de um medicamento há pouca informação sobre sua segurança na prática clínica (Tognoni & Laporte, 1989; Strom, 2006). Isso ocorre porque os estudos clínicos prévios à comercialização abrangem centenas ou, poucas vezes, milhares de pessoas e costumam ser mais direcionados à avaliação da eficácia do que da segurança, embora, nos últimos anos, a informação sobre eventos adversos nos ensaios clínicos tenha melhorado (Ioannidis et al., 2004; USA, 2009). De qualquer forma, o número reduzido de participantes não permite uma análise adequada da ocorrência e da gravidade desses eventos. Ademais, nos ensaios clínicos os medicamentos são utilizados em condições rigorosas de controle e em população selecionada, que não representa os indivíduos que o utilizarão na prática clínica e tampouco as condições usuais de assistência médica (Tognoni & Laporte, 1989; Strom, 2006).

Nenhum medicamento é isento de risco e nem todos os riscos podem ser conhecidos antes da comercialização. Por esse motivo, é necessário usá-los com critérios bem definidos e conhecer os efeitos produzidos na população em condições reais. A farmacovigilância, ou vigilância pós-comercialização, engloba o processo envolvido em identificar, avaliar e minimizar os riscos associados com os medicamentos no uso clínico. A avaliação desses riscos requer que se leve em consideração diversas abordagens metodológicas e diferentes fontes de dados (Waller 2011; Tognoni, Laporte, 1989).

Apesar dos ensaios clínicos mais abrangentes, dos cuidados de vigilância pós-comercialização e do desenvolvimento de ensaios clínicos de fase IV, realizados após concessão da autorização para comercializar os produtos, não faltam exemplos de medicamentos retirados do mercado por problemas de segurança, depois de amplamente utilizados (Konstam, 2001; Murray, 2003; Pharmacovigilance And Drug Safety For The UK And Europe, 2012). Por isso, a avaliação da segurança dos pacientes no que diz respeito aos medicamentos é preocupação constante de gestores e pesquisadores e, também, na prática clínica.

A melhoria da segurança do paciente relativa aos medicamentos requer que se lide com as incertezas disponíveis sobre sua efetividade e segurança no momento da prescrição, mas também requer um monitoramento intensivo dos sinais, sintomas e parâmetros laboratoriais para detectar e avaliar a ocorrência e a gravidade de possíveis eventos (Beuscart et al., 2009; Steinman et al., 2011).

A perspectiva de que a segurança do paciente nos sistemas de saúde seja tema prioritário, a exigir abordagem ampla, tem crescido nos últimos anos. Um dos aspectos a serem levados em conta é a questão dos erros. Nesse sentido, o relatório *To Err Is Human* do Institute of Medicine (IOM), publicado em 1999, foi um marco na percepção internacional sobre os riscos a que os pacientes estão expostos nos serviços de saúde. Ao promover o debate, baseado nos dados que indicavam alta frequência e inevitabilidade desses eventos, a publicação atraiu para o tema a atenção dos governos e da sociedade. O IOM identificou os erros de medicação como os mais comuns entre os cometidos no cuidado à saúde no sistema americano (IOM, 1999).

Em 2006, o IOM publicou um relatório voltado exclusivamente para análise de erros relacionados ao uso de medicamentos intitulado *“Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series”*. O objetivo foi elaborar uma agenda nacional voltada para reduzi-los nos Estados Unidos da América (EUA), com base na evidência da efetividade das estratégias de prevenção disponíveis e na frequência anual estimada de, no mínimo, 1,5 milhão de eventos evitáveis. Além disso, o IOM identificou lacunas importantes no conhecimento de base sobre os erros, ou seja, as taxas de incidência, os custos do sistema de saúde e as estratégias de prevenção (IOM, 2006). Outra lacuna importante foi exclusão usual nas informações disponíveis dos erros por omissão na prescrição de medicamentos. Ademais, foram identificadas evidências de inadequações em tratamentos para a síndrome coronariana aguda, o infarto do miocárdio, a doença coronariana crônica, a fibrilação atrial, doenças graves e de prevalência elevada, e na profilaxia antimicrobiana e das trombozes (IOM, 2006).

No Brasil, em 2013, foi instituído o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). O programa está em concordância com as ações da Aliança Mundial para a Segurança do Paciente da OMS, da qual o Brasil é um dos Estados signatários. Entre os objetivos encontram-se o de ampliar o acesso da sociedade às informações relativas à segurança do paciente e o de produzir, sistematizar e difundir conhecimentos sobre segurança do paciente (Brasil, 2013; OPAS, 2014). Segurança do paciente pode ser definida como a redução, a um mínimo aceitável, do risco de dano desnecessário associado ao cuidado de saúde. O mínimo aceitável refere-se ao conhecimento científico, aos recursos disponíveis, ao contexto em que ocorreu e à avaliação dos riscos do não tratamento ou de outros tratamentos (Brasil, 2013; WHO, 2009). Além da definição de segurança do paciente no PNSP, ressaltam-se as definições de dano e de incidente:

- Dano: comprometimento da estrutura ou função do corpo e/ou qualquer efeito dele oriundo, incluindo-se doenças, lesão, sofrimento, morte, incapacidade ou disfunção, podendo, assim, ser físico, social ou psicológico;
- Incidente: evento ou circunstância que poderia ter resultado, ou resultou, em dano desnecessário ao paciente.

Além dos danos evitáveis causados por erros durante o processo de utilização do medicamento, caracterizando o uso inapropriado, os pacientes estão sujeitos aos riscos intrínsecos aos fármacos, mesmo quando os produtos são usados de forma adequada (Rissato et al., 2008; WHO, 2009). Atualmente, para distinguir a origem dos danos, dois termos são frequentemente utilizados, evento adverso a medicamentos (EAM) e reação adversa a medicamentos (RAM). O termo EAM é o mais abrangente compreendendo as reações adversas a medicamentos e os erros (Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care, 2005; WHO, 2009).

Os eventos adversos a medicamentos podem ser observados em qualquer esfera, na comunidade, no ambulatório ou no hospital. Entretanto, os eventos ocorridos com os pacientes hospitalizados costumam ser mais frequentes, mais graves e, também, mais passíveis de controle. No hospital, as informações são coletadas sistematicamente e encontram-se disponíveis. Além disso, os pacientes estão em situação de serem monitorados e de sofrer intervenção para controle dos efeitos dos medicamentos. Por outro lado, eventos que ocorrem fora do hospital e requerem hospitalização são, em geral, mais graves, podendo causar sequelas ou morte.

Dados de pesquisas em hospitais no mundo inteiro têm identificado incidência elevada de EAM com possíveis efeitos graves sobre o perfil de morbidade das populações, podendo levar os pacientes ao óbito e ao aumento dos custos operacionais do sistema de saúde (Kaushal et al., 2003; Motta et al., 2008; Cano, Rozenfeld, 2009; Bates et al., 1997; Hug et al., 2012; Vallano Ferraz et al., 2012).

As estimativas sobre a ocorrência de EAM dependem da abrangência e da acurácia dos diversos métodos disponíveis para detecção dos mesmos, os quais podem ser utilizados isoladamente ou combinados nos estudos. Os autores classificam os métodos para a detecção de diferentes formas. Em geral, eles podem ser agrupados em: notificação voluntária, com ou

sem estímulos; pesquisas em bases de dados administrativas; monitoramento retrospectivo baseado na análise dos prontuários e nos dados laboratoriais; e monitoramento prospectivo, intensivo ou não, cujas fontes podem ser os prontuários, os dados laboratoriais e as entrevistas com pacientes e/ou com a equipe de profissionais de saúde. Outra categoria utilizada é o monitoramento computadorizado, contudo as ferramentas computadorizadas podem estar presentes em todos os outros métodos (Manias 2013; Miguel et al., 2012; Molokhia et al., 2009; Morimoto et al., 2004).

A notificação voluntária, um dos métodos mais tradicionais para a identificação/monitoramento da ocorrência de EAM, tem-se mostrado limitada devido às altas taxas de subnotificação. Embora se constitua como base para diversos sistemas de vigilância (Nóren & Edwards, 2009), mesmo quando incorpora mecanismos de estímulos, esse método tem alta subnotificação, pois depende da iniciativa e da capacitação dos indivíduos responsáveis pelo registro dos casos, como também da cultura organizacional (Lopez-Gonzales et al., 2009). Estudos indicam que somente 10 a 20% dos eventos chegam a ser notificados (Edwards, 2008; Figueiras et al., 2006; Hazell, Shakir, 2006). Por esse motivo, surgiram novas formas de identificação de eventos na atenção hospitalar, como o uso de ferramentas de rastreamento nos prontuários (Cano, 2011; Stausberg & Hasford, 2011; Rozenfeld, 2007; Griffin et al., 2009) e a utilização de bases de dados administrativas.

O monitoramento retrospectivo, cuja principal fonte de informação são os prontuários, pode utilizar ferramentas informatizadas ou critérios que delimitam o escopo dos eventos a serem investigados (Molokhia et al., 2009; Otero & Dominguez-Gil, 2000). Contudo, a capacidade de captação dos eventos é dependente da qualidade dos registros disponíveis, do treinamento das equipes, dos critérios delimitados nas buscas e também da disponibilidade e qualidade de ferramentas computadorizadas. Para a revisão dos prontuários, pode-se utilizar rastreadores, ou seja, informações sobre medicamentos específicos, sintomas, códigos de diagnósticos (CID) e/ou resultados de exames laboratoriais que sinalizem a ocorrência de um evento. Sua utilização torna a revisão mais focada em comparação à revisão convencional, não apenas quando utilizada em sistemas computadorizados. Um exemplo de rastreadores usualmente aplicados são os propostos pelo *Institute for Healthcare Improvement (IHI)* (Morimoto et al., 2004 e Rozich et al., 2003)

O monitoramento prospectivo, no qual os eventos são captados durante acompanhamento do paciente, pode incluir diversas fontes de dados, tais como prontuários, dados laboratoriais e entrevistas. O método implica a observação dos eventos quando ocorrem, aumentando a probabilidade de identificação e de caracterização, pois a coleta de informações é articulada com a prestação da assistência ao paciente, possibilitando identificá-los oportunamente, ou mesmo interceptá-los (Molokhia et al., 2009; Otero & Dominguez-Gil, 2000). Todavia, exige disponibilidade de profissionais capacitados, com dedicação constante, o que pode implicar alto custo. Embora seja, em geral, o método que detecta o maior percentual de eventos, o seu custo, muitas vezes, inviabiliza sua aplicação em grandes populações (Miguel et al., 2013a).

Nos últimos anos, as bases de dados administrativas têm se tornado uma fonte de estudos em farmacoepidemiologia. Notadamente no ambiente hospitalar, o uso dessas bases tem possibilitado a execução de estudos abrangentes, com a inclusão de muitos pacientes, informações de vários hospitais simultaneamente e disponibilidade de dados em diversos períodos e, muitas vezes, com abrangência nacional. Soma-se a esses fatores, o baixo custo de aquisição dos dados (Strom 2006; Miguel et al., 2013b). Ressaltam-se algumas iniciativas de identificação de EAM em bases de dados administrativas, por meio dos diagnósticos informados com os códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID) (Stausberg, Hasford, 2011; Rozenfeld, 2007; Carrasco Garrido et al., 2010; Wu et al. (2010); Kane Gill et al., 2010; Wester et al. 2008; Miguel et al., 2013a). Embora a utilização dessa fonte tenha as vantagens da alta cobertura e da possibilidade de sistematização da coleta de dados, esses estudos também têm mostrado subnotificação elevada de eventos, embora menor do que com a notificação voluntária (Hougland et al., 2006; Barrow et al., 2006; Cox et al., 2001, Miguel et al., 2013b).

Graças à sua abrangência, as bases de dados administrativos permitem calcular as frequências com base populacional, por vezes estimativas nacionais, permitindo a comparação entre países, já que compartilham a mesma codificação dos agravos e condições de saúde, a Classificação Internacional de Doenças (CID), atualmente em sua décima versão (CID-10), a mais utilizada.

2-EPIDEMIOLOGIA: FREQUÊNCIA E CARACTERÍSTICAS DOS EVENTOS ADVERSOS

As informações sobre a frequência de EAM podem ser avaliadas por meio de revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises. Elas apresentam sínteses dos diversos artigos publicados sobre o tema, algumas vezes, agrupando-os por características de desenho e de fatores de risco, tais como faixa etária, tipo de hospital e métodos de identificação de eventos. Ao analisá-las, pode-se ter uma visão mais abrangente da frequência dos EAM, ainda que limitada por fatores como qualidade dos estudos, disponibilidade de dados para o cálculo das medidas sumárias, diversidade das definições e tamanhos do estudo.

No Quadro 1, são apresentadas as características das revisões sistemáticas sobre os EAM associados à admissão hospitalar ou os ocorridos durante a hospitalização em relação aos objetivos, critérios de inclusão/exclusão, definição do desfecho e resultados. Optou-se por apresentar todas as revisões identificadas na busca bibliográfica e não apenas a mais recente, pois houve pouca superposição de artigos entre elas, com diferenças relevantes nos critérios de inclusão e exclusão, notadamente em relação aos desenhos de estudo, períodos analisados e métodos de identificação de eventos.

Em geral, as revisões sistemáticas sintetizam, separadamente, as informações sobre os eventos presentes na entrada do paciente ao hospital, isto é, associados à admissão hospitalar, daqueles que ocorreram durante o período de hospitalização. No primeiro caso, os eventos estão associados ao uso ambulatorial dos medicamentos e no segundo, à qualidade do cuidado hospitalar. Algumas apresentam os resultados separadamente, o que está explicitado na coluna objetivos do Quadro 1. Revisões que sintetizam conjuntamente eventos associados à admissão e os ocorridos durante hospitalização não foram incluídas nessa análise.

As revisões identificaram frequência elevada de eventos. Ressalte-se que os autores chamam atenção para a heterogeneidade nas estimativas, o que pode ser devido às diferenças entre os métodos e entre as definições, bem como às diferenças nas populações e características dos eventos estudados, limitando assim o cálculo de medidas sumárias. No que tange às diferenças entre as populações estudadas, destacam-se, como fatores relacionados à frequência de eventos, a estrutura etária, a morbidade dos pacientes e o número de medicamentos usados concomitantemente (Ajayi et al., 2000; Evans et al., 2005).

Além das revisões que estimaram a frequência de eventos, foi identificada a de Hakkarainen et al. (2012), que analisa o percentual de EAM evitáveis em pacientes hospitalizados. Compreendendo apenas eventos associados à admissão hospitalar ou que levaram a uma consulta num serviço de emergência, o percentual de eventos evitáveis foi cerca da metade, tendo sido incluídos dezesseis estudos. Em relação aos eventos ocorridos durante hospitalização, a síntese dos resultados dos oito estudos incluídos foi similar. Todavia, os autores ressaltam que essa estimativa foi imprecisa devido à heterogeneidade nas definições e nas formas de se medir o desfecho. Além disso, os instrumentos de avaliação da evitabilidade nos estudos incluídos apresentaram variações nos critérios.

2.1 Revisões sistemáticas sobre frequência de eventos associados à admissão hospitalar

As características das revisões sistemáticas sobre os EAM associados à admissão hospitalar são apresentadas no Quadro 1. As admissões hospitalares relacionadas aos eventos adversos a medicamentos foram analisadas por Atiqi et al. (2009) comparando dois períodos. Em estudos publicados entre 1998 e 2008 (20 estudos) e anteriores a 1998 (21 estudos), os percentuais foram semelhantes, 5,4% (5,0-5,8 IC 95%) e 4,7% (3,1-6,2 IC95%), respectivamente. Os estudos referentes ao período anterior a 1999 são os mesmos incluídos por Lazarou et al. (1998), com mesmo valor de medida sumária. Em Atiqi et al. (2009) não houve restrição de faixas etárias, nem do tipo de hospital. Além da análise de subgrupo por período de publicação, a heterogeneidade foi explorada por análise de metarregressão de variáveis relacionadas à faixa etária, ao tamanho do estudo e ao grupo de pesquisa que desenvolveu o estudo.

Kongkaew et al. (2008), analisando apenas adultos (10 estudos), encontraram percentual semelhante, 6,3% (3,9-9,0 IC 95%). Contudo, entre os idosos (5 estudos), o percentual foi 10,7% (9,6-13,3 IC95%). A heterogeneidade foi analisada por análises de subgrupos relativas às faixas etárias (adultos, idosos e crianças).

Beijer et al. (2002) analisaram 68 estudos e estimaram que o percentual de internações relacionadas aos EAM foi de 4,9% (+/- 0,1%) em adultos e 16,6% em idosos. Dos 68 estudos incluídos por Beijer et al. (2002), dezesseis foram incluídos por Atiqi et al. (2009) e quatro por Kongkaew et al. (2008) e apenas quatro estudos estão presentes simultaneamente em Atiqi et al. (2009) e Kongkaew et al. (2008).

Ainda que essas meta-análises enfoquem períodos semelhantes e tenham como objeto os eventos associados à admissão hospitalar, elas compartilham poucos estudos, o que provavelmente deve-se às diferenças nos critérios de inclusão/exclusão e às definições de eventos.

A proporção média de admissões relacionadas aos EAM em crianças foi analisada em três meta-análises. A de Smyth et al. (2012) é a mais recente e abrangente, compreendendo vinte estudos publicados entre 1982 e 2011, tendo sido estimada a proporção média de 2,9% (2,6-3,1 IC 95%). Por sua vez, Kongkaew et al. (2008) incluíram apenas três estudos e estimaram a proporção de eventos em 4,1% (0,16-5,3 IC95%). Impicciatore et al. (2001), incluindo cinco estudos, estimaram em 2,09 % (1,02-3,77 IC 95%). Apenas um artigo incluído por Kongkaew et al. (2008) e três por Impicciatore et al. (2001) estão na revisão de Smyth et al. (2012).

2.2 Revisões sistemáticas sobre frequência de eventos ocorridos durante a hospitalização

No Quadro 1, são apresentadas as características das revisões sistemáticas sobre os EAM ocorridos durante a hospitalização. Na meta-análise de Miguel et al. (2012), compreendendo 22 estudos, relatou-se uma incidência média de EAM ocorridos durante internação, de 17,2% (13,8-20,6 IC 95%), com incidência nos estudos variando entre 3,6% e 60,7%. Por sua vez, Lazarou et al. (1998), analisando apenas estudos norte-americanos (18 estudos), estimou a incidência de RAM graves e/ou fatais em 10,9% (12,0%-18,1% IC 95%), tendo sido o cálculo da medida sumária criticado, por conta da heterogeneidade e do uso do número de eventos ao invés de pacientes com eventos (Bates, 1998; Kvasz et al., 2000). Ademais, não houve delimitação por faixa etária, por características do hospital (geral ou de especialidades) ou por tipo de unidade, e alguns estudos incluídos foram realizados exclusivamente em unidades de terapia intensiva. Essas fontes de heterogeneidade também são observadas na meta-análise de Miguel et al. (2012), embora nesta tenham sido realizadas análises de subgrupo para investigar a variabilidade entre os resultados. Em virtude das diferenças nos critérios de inclusão e no período de realização, as duas meta-análises compartilham um único estudo. Em Miguel et al. (2012), embora não haja delimitação do ano da publicação como critério de inclusão, apenas estudos que utilizaram a definição de evento da OMS (1972) foram incluídos, ou seja, estudos realizados após essa data.

Cano e Rozenfeld (2009) sintetizaram as informações de 29 estudos. A frequência de pacientes com eventos durante a hospitalização variou entre 1,6 e 41,4% e as taxas, entre 1,7 e 51,8 eventos/100 internações. Não foi calculada medida sumária.

Em revisão sistemática incluindo apenas crianças, a proporção de eventos variou entre valores menores que 1% e 20%, compreendendo 28 estudos publicados entre 1979 e 2010. Devido à heterogeneidade entre os resultados, os autores não calcularam medida sumária (Smyth et al., 2012). Impicciatore et al. 2001 estimaram em 9,5% (6,8-12,3 IC95%) a proporção de eventos em crianças, tendo utilizado para tal dados de nove estudos, publicados entre 1973 e 1999.

Quadro 1- Características das revisões sistemáticas sobre EAM associados ou ocorridos durante a internação

Autores	Objetivos	Critérios inclusão e exclusão	Definição do desfecho	Resultados
Miguel et al. (2012)	Revisar estudos sobre a frequência de RAM (Eventos ocorridos durante a hospitalização)	Inclusão: Estudos prospectivos que analisaram eventos que ocorreram durante internação, utilizando definição de RAM da OMS (1972), apresentaram claramente o método para identificar eventos aplicados a todos os pacientes Incluiu estudos com os seguintes métodos: monitoramento prospectivo, monitoramento intensivo, revisão de prontuários, monitoramento computadorizado, pesquisa em base de dados e notificação espontânea ou solicitada	RAM: Reação adversa é um evento nocivo, não intencional e que ocorre com doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou terapia (OMS, 1972)	Eventos ocorridos durante internação: 16,9% (IC95%: 13,6-20,1)
Smyth et al., (2012)	Revisar estudos sobre RAM em crianças (Eventos associados à admissão e ocorridos durante internação)	Estudos de coortes retrospectivas ou prospectivas Excluídos: estudos relativos à medicamentos ou condições clínicas específicas; estudos de caso controle; estudos realizados exclusivamente em UTI, estudos de erros de medicação, falhas terapêuticas, não adesão, intoxicação ou abuso de drogas	RAM: Qualquer evento clínico descrito como uma reação adversa ou evento adverso não evitável a um medicamento ou grupo de medicamentos	Internação associada à RAM Valores entre 04% e 10,3% Proporção sumária: 2,9% (IC95% 2,6-3,1) RAM durante internação: Incidência entre valores menores que 1% à 20%
Cano (2009)	Avaliar sobre frequência e características de EAM, comparando os métodos usadas para identificação dos eventos (Eventos associados à admissão e ocorridos durante internação)	Inclusão: Estudos de EAM e ou RAM em em hospitais gerais Excluídos: estudos de eventos associados a fármacos, órgãos ou sistemas específicos e/ou, realizados exclusivamente em unidades de terapia intensiva, em emergências ou em instituições de longa permanência, estudos que abordaram somente eventos graves, fatais ou erros de medicação, sem avaliação de danos, estudos com identificação exclusiva por meio de notificação voluntária	EAM: Danos causados pelo uso de medicamentos	Frequência de pacientes com EAM: valores entre: 1,6 e 41,4% Taxa de incidência: entre 1,7 a 51,8 eventos/100 internações Proporção de eventos evitáveis: 14,8% a 59%
Atiqi et al. (2009)	Avaliar admissões por efeitos adversos a medicamentos em estudos recentes (Eventos associados à admissão)	Inclusão: estudos prospectivos e caso controle (publicados entre 1998 e 2008) Excluídos: estudos relativos a medicamentos ou condições clínicas específicas; estudos retrospectivos, notificação espontânea ou estudos de base populacional	Efeitos adversos a medicamentos (excluindo overdose e falhas na adesão)	Eventos relacionados à internação 5,4% (5,0 a 5,8 IC 95%)

Quadro 1- Características das revisões sistemáticas sobre EAM associados ou ocorridos durante a internação (continuação).

Autores	Objetivos	Crítérios inclusão e exclusão	Definição do desfecho	Resultados
Kongkaew et al (2008)	Estimar a prevalência de RAM e examinar diferenças por faixas etárias e por métodos (Eventos associados à admissão)	Inclusão: estudos prospectivos (RAM definida de acordo com WHO 1972)	RAM: Reação adversa é um evento nocivo, não intencional e que ocorre com doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou terapia (OMS, 1972)	Proporção de internações relacionadas à RAM: Adultos-5,3% (2,7-9,0 IC 95%) Crianças-4,1% (0,16-5,3 IC95%)
Beijer (2002)	Estabelecer o percentual de hospitalizações com RAM (Eventos associados à admissão)	Não informa	RAM: Reação adversa é um evento nocivo, não intencional e que ocorre com doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou terapia (OMS, 1972)	Proporção de internações relacionadas à RAM: 4,9% (+/- 0,1%) em adultos e 16,6% em idosos
Impicciatore et al. (2001)	Estimar ocorrência de RAM em crianças (Eventos associados à admissão e ocorridos durante internação)	Inclusão: Estudos com monitoramento prospectivo Exclusão: não se restringir a medicamentos ou condições de saúde específicas	RAM	Internações associadas a RAM: 2,09% (1,0 -3,78 IC 95%) Eventos durante a internação: 9,53% (6,81-12,3 IC 95%)
Lazarou et al. (1998)	Estimar a incidência de RAM graves e/ou fatais em pacientes hospitalizados nos EUA (Eventos associados à admissão e ocorridos durante internação)	Estudos prospectivos	RAM: Reação adversa é um evento nocivo, não intencional e que ocorre com doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou terapia (OMS, 1972)	Incidência de RAM: 10,9% (12,0%-18,1% IC 95%) Proporção de RAM graves: 2,1% (1,9%-2,3% IC 95%) Incidência na internação por RAM grave: 4,7% (3,1-6,2 IC 95%)

2.3 Estudos sobre a ocorrência de EAM em população brasileira hospitalizada

Alguns estudos têm investigado a frequência de EAM em hospitais brasileiros, os quais utilizam diferentes métodos aplicados a populações com características variadas, mas, em geral, em amostras pequenas. Neles, além da frequência, tem-se buscado conhecer os fatores de risco associados. Os estudos apresentados a seguir resultam da busca de artigos e teses no Medline e no Lilacs, realizada em novembro de 2014. Ressaltam-se os métodos de identificação de eventos e a faixa etária compreendida nas investigações. Não são abordados estudos desenvolvidos exclusivamente em unidades de terapia intensiva.

Embora pouco detalhados, há também dados nacionais do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa) acerca de eventos adversos relacionados aos medicamentos (Anvisa, 2014). Estudos que analisam notificação voluntária restrita a um hospital não são contemplados, uma vez que os dados gerais permitem uma visão mais abrangente.

Num estudo realizado em um hospital de ensino brasileiro, Pfaffenbach et al. (2002), por meio de um monitoramento prospectivo de 135 pacientes internados no ano de 1999, identificaram 6,6% de EAM que estiveram associados à hospitalização. As fontes de dados foram as fichas de prescrições, os prontuários e os questionários aplicados aos pacientes. Utilizando também um monitoramento prospectivo, cujas fontes foram os prontuários, Camargo et al. (2006) investigaram a frequência e os fatores associados a EAM num hospital universitário no sul do Brasil. Foram acompanhados 333 pacientes admitidos na clínica médica de maio a outubro de 2001. Estimou-se que 25,9% (21,0–30,7% IC 95%) dos pacientes apresentaram no mínimo um evento. Empregando o algoritmo de Naranjo, o primeiro estudo considerou como EAM apenas os classificados como definitivos, já no segundo, foram considerados, além dos definitivos, os classificados como prováveis, o que pode explicar, em parte, a diferença entre as frequências.

Em outros dois estudos, foram feitos acompanhamentos para identificação de EAM por meio do monitoramento prospectivo, mas, nesses casos, as populações de estudo foram específicas. Santos e Coelho (2006) analisaram apenas crianças e Passareli e Jacob Filho (2007), idosos. No primeiro estudo, 12,1% (33/272) das crianças apresentaram EAM e no segundo, 61,8% dos idosos.

Além dos estudos que utilizaram monitoramento prospectivo, foram identificados outros que utilizaram ferramenta de rastreamento para a revisão de prontuários. Tal técnica pode tornar o processo de detecção de eventos mais objetivo e com menor exigência de recursos, comparados ao monitoramento prospectivo.

Três estudos analisaram a frequência de EAM em hospitais utilizando a revisão de prontuários com rastreadores adaptados da ferramenta do *Institute for Healthcare Improvement* (IHI). Tais análises resultaram em frequência de eventos similares, entre esses, um estudo piloto realizado num hospital de grande porte, no qual a frequência de efeitos adversos a medicamentos foi 15,6% (Rozenfeld et al., 2013). Roque e Melo (2010) identificaram 14,3% de pacientes com EAM ao analisarem 112 prontuários de um hospital de grande porte especializado em cardiologia. No estudo de Giordani (2014), realizado num hospital de ensino, a frequência de pacientes que tiveram um EAM foi 14,6%. A amostra analisada compreendeu 240 prontuários. Houve associação positiva da ocorrência de EAM com o uso de dez medicamentos ou mais e com o maior tempo de internação.

A prevalência dos EAM associados à admissão foi estimada em um estudo seccional realizado num hospital de ensino no estado de São Paulo. A fonte de dados para identificação dos eventos foram entrevistas a pacientes e/ou cuidadores, prescrições ambulatoriais de medicamentos e dados clínicos anteriores a hospitalização. O estudo incluiu os adultos internados na clínica médica. Entre os 248 pacientes analisados, 178 apresentaram EAM. Desses, seis (3,4%) foram classificados como definitivos, 54 (30,3%) como prováveis e 118 (66,3%) como possíveis, conforme avaliação da causalidade pelo algoritmo de Naranjo. Ou seja, estima-se frequência de EAM de 23,8% (59/248), considerando apenas os definitivos e os prováveis (Varallo et al., 2014).

Em relação aos dados de notificação voluntária nacionais, em 2013, foram notificados 7.449 eventos adversos relacionados com medicamentos. Esse número tem crescido nos últimos anos. Em 2008, foram 3.142 notificações. Contudo, cabe ressaltar que os relatórios disponíveis no site da Anvisa não permitem a identificação do local de ocorrência do evento, hospitalar ou ambulatorial (Anvisa, 2014).

2.4 - Eventos adversos aos medicamentos identificados em bases de dados administrativas e registros de óbitos

Além das revisões sistemáticas, descritas anteriormente, e que em geral sintetizam estudos realizados em poucos hospitais, por meio de monitoramento prospectivo, retrospectivo, computadorizado e ou notificação voluntária, identificaram-se estudos cujos objetivos foram calcular a frequência de EAM em bases de dados administrativas ou registros de óbitos, utilizando-se a CID-10, com abrangência nacional ou regional.

As bases de dados administrativas têm sido uma alternativa para a detecção de EAM, por serem abrangentes e de fácil obtenção. A partir delas, os estudos buscam ampliar a identificação dos eventos para além da notificação voluntária, assim como tornar a busca dos casos sistemática e representativa. Por outro lado, as estimativas são subestimadas e seu uso implica limitações relacionadas às dificuldades na definição dos eventos a partir dos códigos da CID-10. Nesses estudos nem sempre é possível distinguir os eventos ocorridos no hospital daqueles que geraram a internação (Barrow et al., 2006; Stausberg; Hasford, 2011).

Na Inglaterra, três estudos consideraram todas as especialidades e analisaram as bases de dados de internações para identificar aquelas associadas aos EAM. Waller et al. (2005) analisaram internações entre os anos de 1996 e 2000 e identificaram 0,35% de internações relacionadas aos códigos que incluem as palavras: drug-induced disorders ou due to a drug, além dos códigos sobre efeitos adversos de medicamentos usados com finalidade terapêutica do capítulo de causas externas (Y40-Y59). Os mesmos códigos foram empregados por Patel et al. (2007), com internações entre 1998 a 2005, resultando numa frequência de RAM de 0,5%. Por fim, no estudo de Wu et al. (2010), entre 1999 e 2008, a frequência de RAM foi 0,9%, sendo 4,7% fatais. Em Wu et al. (2010) os códigos incluídos possuíam as palavras chaves: adverse drug reaction, drug-induced, due to drug, due to medicament ou drug allergic. Foram incluídos também os códigos que possuíam a palavra immunization e os do grupo Y40 a Y57.9. Os três estudos excluíram códigos relativos às intoxicações intencionais e/ou acidentais. Embora a base de dados e a abrangência geográfica desses estudos sejam as mesmas, há diferenças nos critérios de inclusão dos códigos da CID-10 e no período analisado, fatores que podem ter contribuído para as diferenças das frequências dos eventos.

Stausberg e Hasford (2011) analisaram as bases de dados administrativas de internações hospitalares da Alemanha, entre 2003 e 2011. Em 0,6% das internações, o EAM foi registrado

como diagnóstico principal, sendo considerado pelos autores como o diagnóstico que levou à internação. Em 4,6% das internações, o EAM foi informado como um dos diagnósticos secundários. Os eventos incluíram internações em todas as faixas etárias e especialidades clínicas.

Lugardon et al. (2006) identificaram 0,6% de internações relacionadas a um código CID-10 para RAM graves. Contudo, nesse estudo, foram analisados dados de um único hospital francês, compreendendo cerca de 27 mil internações durante o primeiro semestre de 2001. A outra fonte de dados do estudo foi o sistema de notificações. Para a estimativa dos eventos foi utilizado o método de captura e recaptura, tendo sido estimada frequência de eventos graves de 2,9% (2,3-3,5 IC 95%).

Wester et al. (2008) analisaram dados de mortalidade, do ano de 2001, de três regiões do sul da Suécia, relacionando-os com os dados clínicos ambulatoriais e hospitalares, sendo que 3,1% (2,2-4,0 IC 95%) dos óbitos estiveram relacionados à RAM. Os casos referem-se aqueles que apresentaram, como causa de óbito, um código CID-10 relacionado à RAM. Entretanto, nesse estudo, os dados de óbitos foram relacionados com os registros eletrônicos hospitalares e ambulatoriais, por meio de identificador único dos indivíduos, permitindo que se obtivessem dados mais detalhados sobre a utilização de medicamentos e a história clínica dos pacientes, além do que usualmente é possível apenas com dados dos registros de óbitos.

No Brasil, dois estudos analisaram o SIH-SUS e identificaram eventos em internações no Estado do Rio de Janeiro. Rozenfeld (2007) analisou os dados do SIH-SUS entre 1999 e 2002. Foram identificados 1,8 casos por 1.000 internações de pacientes adultos associados a um diagnóstico de EAM. Silva (2009) aplicou lista similar de códigos para estudar as hospitalizações em todas as faixas etárias, entre 1999 e 2007, identificando 0,54 casos de RAM por 1.000 internações e 0,72 casos de intoxicações por 1.000 internações. Os resultados não são comparáveis, pois os estudos possuem diferentes critérios de inclusão dos pacientes.

Compreendendo dados de três países, Stausberg (2014) calculou as frequências ajustadas de EAM e comparou seus valores e características. Para a identificação dos eventos nas bases de dados, utilizou metodologia semelhante e mesmo grupo de códigos. As prevalências ajustadas foram 5,64% (5,63-5,66 IC 95%), 4,78% (4,73-4,83 IC95%) e 3,22% (3,20-3,23 IC95%), para os EUA, Alemanha e Inglaterra, respectivamente. O estudo é uma iniciativa pioneira de

padronização da metodologia e da definição das variáveis para ajuste das taxas, permitindo a comparação internacional. Contudo, os dados são limitados, especialmente pelas diferenças nas estruturas dos serviços, assim como dos processos de codificação dos diagnósticos, diferentes nos países e não considerados nos estudos (Stausberg, 2014).

3-FONTES DE INFORMAÇÃO NACIONAIS E USO EM ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Em 1975, foi criado o Núcleo de Informática da Secretaria Geral do Ministério da Saúde (MS) com a missão de desenhar e implementar o Sistema de Informações de Saúde. O primeiro sistema implantado foi o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), em 1976. Após esse período, seguiu-se a implantação de diversos outros sistemas com abrangência nacional (Brasil, 2000; Viacava et al., 2006), incluindo-se os sistemas de informações hospitalares (SIH-SUS), com os eventos financiados pelo SUS, e os com eventos não financiados pelo SUS, Comunicação de Internação Hospitalar e Ambulatorial (CIHA).

Em relação às informações sobre as internações hospitalares, segundo a Portaria do Ministério de Saúde n° 147, de 28 de fevereiro de 2012, todos os hospitais devem enviar mensalmente ao Ministério as informações das internações realizadas em seus estabelecimentos. No caso das financiadas pelo SUS, realizadas em hospitais públicos ou privados conveniados, deve-se enviar uma autorização de internação hospitalar (AIH), documento base do SIH-SUS, indispensável ao processo de pagamento dessas internações (Brasil, 2012).

Quanto aos atendimentos não financiados pelo SUS, há a obrigatoriedade do envio da comunicação da internação hospitalar e ambulatorial da CIHA, conforme descrito na portaria do Ministério da Saúde n° 1.171, de 19 de maio de 2011. A legislação pertinente ao SIH-SUS está disponível no endereço <http://www2.datasus.gov.br/SIHD/portarias-2010> e a do CIHA, endereço <http://ciha.datasus.gov.br/CIHA/index.php?area=02> (Brasil, 2011) .

O não envio das informações do CIHA prevê sanções aos estabelecimentos, tais como a impossibilidade de renovação de alvarás de funcionamentos junto à vigilância sanitária, assim como de certificado de entidade beneficente, além de impedir tramitação de solicitações ao MS. Para as unidades que fazem atendimentos financiados pelos SUS, o não envio impede o processamento e recebimento dos valores referentes às AIHs (Brasil, 2009; Brasil, 2012).

Os registros dos sistemas de informação das hospitalizações, tanto do SIH-SUS como do CIHA, compreendem variáveis sobre a identificação do paciente, do hospital, da data de admissão e de alta, do diagnóstico primário e secundário, do procedimento principal realizado e motivo da alta. No caso da CIHA, há ainda as variáveis sobre a fonte de remuneração.

Para o preenchimento dos diagnósticos principal e secundário são utilizados os códigos da CID-10, cujas alterações são periódicas. A cada nova atualização é impresso novo volume, especificando o ano da atualização. Atualmente, o volume de 2008 é utilizado no SIH-SUS e na CIHA (Brasil, 2011; Brasil, 2012).

O SIH-SUS tem sido utilizado em estudos para análise de morbidade e de análise de desempenho dos serviços de saúde (Bittencourt et al., 2006). Já o CIHA tem sido pouco utilizado em pesquisas na área de saúde, devido, principalmente, a sua baixa cobertura (Pinheiro et al., 2012).

Em 2006, uma revisão da literatura analisou as aplicações do SIH-SUS na área de saúde coletiva (Bittencourt et al., 2006). Os autores levantaram a produção científica com o propósito de sintetizar as vantagens e limitações dessa base de dados para análises de questões relevantes na área de saúde.

Os revisores identificaram 76 artigos, entre 1984 a 2003, classificando-os em cinco categorias: avaliação da qualidade das informações; potencialização do uso das informações do SIH-SUS na condução de pesquisa; gestão e atenção médico-hospitalar; descrição da morbidade hospitalar e da assistência médica; avaliação do SIH-SUS como fonte complementar de dados da Vigilância e de validação de outros sistemas de informação em saúde; e avaliação da assistência hospitalar. Os autores concluíram que embora a cobertura das internações seja incompleta e haja incertezas quanto à sua confiabilidade, os estudos analisados, em geral, mostraram resultados com consistência interna e coerentes com o conhecimento atual (Bittencourt et al., 2006).

A revisão realizada por Bittencourt et al. (2006) abrangeu estudos até o ano de 2003. Para obter um perfil dos estudos produzidos após esse período, foi realizada uma busca restrita a uma base de dados (Lilacs), tendo sido identificados 34 estudos. Nesses estudos, o SIH-SUS foi utilizado com as seguintes abordagens: análise da morbidade (17), relacionamento probabilístico com as bases SIM e Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (Sinasc) (9),

análise dos custos (3), avaliação da qualidade do cuidado (8) e análise da confiabilidade (2), um dos quais restrito a um único hospital. A soma dos estudos é maior que 34, pois alguns empregaram mais de uma abordagem. Possivelmente, há outros artigos, já que a busca foi limitada.

Foram identificados poucos estudos que utilizaram o CIHA. Em geral, analisam a cobertura do sistema e a apontam como uma das principais limitações no seu uso para análises de morbidade e da qualidade do cuidado hospitalar (Pinheiro et al., 2012; Koizumi, 2010; Moreira, 2010).

Pinheiro et al. (2012) analisaram a cobertura do CIHA entre 2006 e 2009, utilizando como referência os dados do Sinasc sobre os partos não financiados pelo SUS e comparando-os com as informações do CIHA. Foram identificadas coberturas baixas em quase todos os estados, sendo as melhores coberturas em São Paulo (71,9% em 2006 e 46,4% em 2009), Rio Grande do Sul (35,8% em 2006 e 29,5% em 2009) e Santa Catarina (31,6% em 2006 e 37,7% em 2009). Nos demais, foram inferiores a 20% (Pinheiro et al., 2012).

Alguns estudos avaliaram a cobertura dos estabelecimentos, ou seja, a proporção dos estabelecimentos que enviaram os dados do CIHA em relação ao total de unidades que teriam a obrigação de envio, pois realizaram atendimento não financiado pelo SUS. Para o Estado de São Paulo, a cobertura dos estabelecimentos em 2002 foi de 90% a 93%. (Moreira, 2004). Analisando os anos de 2007 e 2008, para o estado de São Paulo, Benevides et al. (2009) identificaram coberturas menores, 41% em 2007 e 39% em 2008. Em todos os estados, os valores foram inferiores a 50%. A abordagem da cobertura nesses dois últimos estudos é diferente daquela apresentada por Pinheiro et al. (2012) e refere-se aos estabelecimentos que informaram o CIH e não a proporção dos eventos informados em relação os esperados. Cabe ressaltar que devem ser consideradas as alterações do percentual de cadastramento dos estabelecimentos privados no CNES, dificultando a comparação entre os estudos de Moreira (2004) e Benevides et al. (2009).

Machado (2014), além de analisar a cobertura do CIHA, utilizou seus dados em conjunto com os do SIH-SUS com a finalidade de investigar a relação da qualidade do cuidado hospitalar com as fontes de pagamento das internações e arranjos de financiamento dos hospitais. A análise referente à qualidade foi restrita aos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul. Em

relação à cobertura, 39% dos hospitais brasileiros informaram CIHA no ano de 2009. Os estados com percentuais mais elevados foram Santa Catarina (75%), São Paulo (71%), Rio Grande do Sul (71%) e Minas Gerais (51%).

Já em relação ao uso do CIHA para o estudo da morbidade, Soares e Barros (2006) empregaram o CIHA, em conjunto com outras bases de dados, para identificar as vítimas de acidentes de trânsito na cidade de Maringá (PR). Koizumi (2010) utilizou dados do CIHA em conjunto com outras fontes de dados, o SIM, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e o SIH-SUS, para estimar a subnotificação e a prevalência da hepatite C.

O Sistema de Informação de Mortalidade é amplamente utilizado em estudos epidemiológicos, mas alguns fatores ainda impactam na qualidade das informações geradas. Notadamente, as questões referentes ao sub-registro dos eventos vitais, aos erros de preenchimento das declarações de óbito (DO) e às falhas no processo de codificação (Haraki & Gotlieb, 2008; Laurenti et al., 2009; Jorge et al., 2007; Soares et al., 2010).

Em busca na base de dados Lilacs, foram identificados cerca de 200 artigos ou teses que utilizaram SIM, dos quais em nove foram realizadas análises de confiabilidade do sistema; em onze análises dos fatores de riscos; em dezesseis análises da qualidade dos dados e/ou da completude; em cerca de 145 foram apresentados perfis de mortalidade gerais ou por causas específicas, como doenças cardíacas; em quinze relacionamentos com outras bases de dados e em 34 apresentaram outras abordagens, como subsídio ao desenvolvimento da base de dados específicas, validação de dados de sistemas de notificação. Alguns estudos apresentaram mais de um tipo de abordagem. Além disso, não foram analisados quantos estudos de fato correspondem às publicações identificadas.

Entre os estudos identificados, ressalta-se pela proximidade ao objeto desta Tese, o de Mota et al. (2012), que analisa os casos de intoxicações com medicamentos, identificados, no período de 1996 e 2005, com abrangência nacional. Em resumo, as bases de dados SIH-SUS, CIHA e SIM têm sido fontes importantes de informação para estudos epidemiológicos.

4- JUSTIFICATIVAS

As pesquisas em hospitais de diversos países, e também do Brasil, têm observado incidência elevada de EAM. Todavia, a comparação entre esses estudos é limitada, entre outros motivos

pela diferença entre os métodos de identificação dos eventos. A identificação com base em investigação prospectiva ou retrospectiva de dados clínicos exige tempo prolongado e profissionais especializados. Em geral, são restritos a unidades específicas, com baixa representatividade. Já os sistemas de notificação voluntária, por terem uma proposta centralizada e coordenada, equacionam essas questões padronizando e sistematizando o fluxo das notificações. No entanto, estudos indicam que a subnotificação compromete a análise do perfil dos eventos, embora a importância dos sistemas seja inegável, principalmente por suas ações estarem alinhadas com programas instituídos em muitos países, melhorando a comparabilidade dos dados e possibilitando a identificação de eventos até então desconhecidos.

Buscando alternativas nesse campo, pesquisadores nos Estados Unidos, Canadá e em países da Europa, têm proposto o uso de bases de dados administrativas como um meio sistemático e abrangente de identificação de casos. As principais limitações descritas são i) a subnotificação, embora menos acentuada do que na notificação voluntária, ii) a impossibilidade de diferenciar eventos ocorridos durante a internação daqueles que a causaram; e iii) a inadequação dos códigos da CID-10 na caracterização de alguns eventos. Soma-se às suas vantagens a possibilidade de os eventos identificados por esse meio serem complementares aos das notificações voluntárias.

Entretanto, no nosso país, não há estudos de abrangência nacional sobre os EAM empregando as bases de dados administrativas disponíveis. Mas tais bases têm sido usadas em diversos estudos, enfocando outras dimensões do campo da saúde, desde grupos específicos de patologias até aspectos metodológicos e de validação. Por isso, considera-se oportuno desenvolver um estudo abrangente do ponto de vista geográfico, temporal e demográfico que permita traçar um panorama da ocorrência de EAM, utilizando como fonte de informação as grandes bases de dados disponíveis no país, incluindo hospitalizações financiadas e não financiadas pelo SUS e os óbitos.

Ademais, no Brasil, é crescente a atenção aos eventos adversos associados aos medicamentos. Em 2013, o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Segurança do Paciente voltado para abordar o conjunto das áreas de atenção à saúde com problemas de redução da qualidade e comprometimento da segurança do paciente, incluindo aqueles relacionados aos fármacos. Pesquisas com abordagens diversificadas se acumulam e a Agência Nacional de Vigilância

Sanitária (Anvisa) tem desenvolvido esforços no sentido de criar um sistema de notificação consistente de eventos.

Considerando que há um cenário favorável, a Tese se propõe a realizar um levantamento abrangente da literatura sobre eventos adversos a medicamentos ocorridos em pacientes hospitalizados e comparar as diferentes estratégias de identificação dos mesmos. E pela escassez de dados nacionais sobre esses eventos, justifica-se um estudo nacional com as bases de dados administrativas.

5-OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Explorar os sistemas de informação em saúde nacionais para estabelecer o perfil de eventos adversos a medicamento no Brasil

5.2 Objetivos Específicos

Elaborar revisão sistemática de estudos de frequência de EAM ocorridos durante a hospitalização para sintetizar informação sobre os eventos, incluindo os critérios para sua definição, e para comparar as técnicas de identificação dos mesmos.

Identificar os códigos da 10ª Classificação Internacional de Doenças que expressam os EAM e propor uma lista única com aqueles que possam ser empregados em contextos diversos e auxiliem monitorar e comparar unidades.

Identificar os EAM registrados nas Autorizações de Internações Hospitalares (AIH-SUS), nas Comunicações de Internações Hospitalares (CIHA) e no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e estimar a frequência, caracterizar e analisar a distribuição por Macro Região, e por Estados.

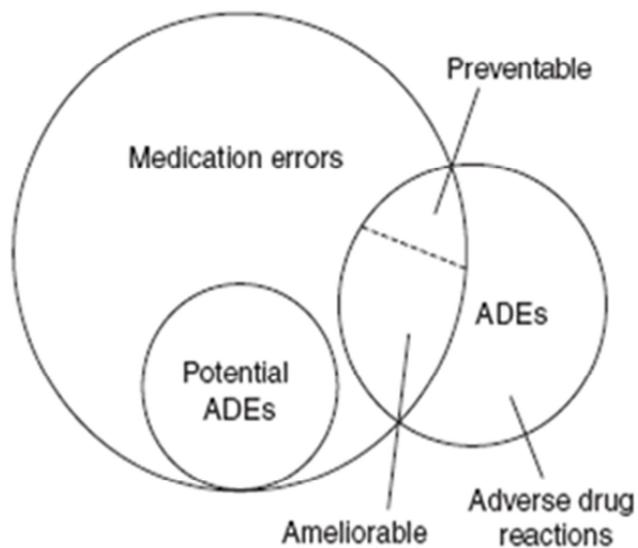
6- MÉTODOS

Definições

EAM é definido como qualquer dano causado pelo uso de um ou mais medicamentos com finalidade terapêutica, abrangendo, portanto, reações adversas aos medicamentos e os erros que causaram danos (*Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care*, 2005). Por sua vez, RAM é definida como qualquer resposta a um medicamento, prejudicial ou indesejável, não intencional e que ocorre nas doses usualmente empregadas para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas (WHO, 2009; Anvisa, 2012).

Todavia, esses termos nem sempre têm sido usados de forma consistente. Muitas vezes os estudos não diferenciam os termos RAM e EAM no que diz respeito à inclusão ou não de erros. A falta de padronização dos conceitos e definições sobre as questões relativas à segurança dos pacientes torna difícil a comparação entre os resultados e as estimativas (Rissato et al., 2008; Lisby et al., 2010; Leendertse et al., 2010; Miguel et al., 2012; Lazarou et al., 1998; Atiqi et al., 2009). Na revisão sistemática e no estudo retrospectivo, será utilizado o termo mais abrangente, EAM, conforme definição do *Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care* (2005), apresentada anteriormente. Em virtude das limitações no uso dos termos EAM e RAM, e com o intuito de facilitar a leitura, optou-se por empregar sempre a expressão EAM, ainda que os estudos citados refiram analisar apenas RAM. A figura 1 apresenta de forma gráfica as relações entre as expressões correntes dos agravos relacionados aos medicamentos.

Figura 1 – Relacionamento entre definições correntes de agravos relacionados aos medicamentos



Fonte: Morimoto et al., 2004

A metodologia compreendeu 3 etapas:

- Revisão sistemática com meta-análise de estudos sobre a ocorrência de EAM durante hospitalização;
- Definição da Lista Única de códigos CID-10 relativos aos EAM;
- Estudo retrospectivo de identificação de EAM nos sistemas de informação em saúde de dados hospitalares e de mortalidade. A seguir, serão apresentadas as definições utilizadas na Tese e descritas cada uma de suas etapas.

6.1 Revisão sistemática com meta-análise de estudos sobre a ocorrência de EAM durante hospitalização

A revisão sistemática com meta-análise sobre eventos adversos ocorridos durante hospitalização foi realizada conforme protocolo, apresentado no Anexo 1, e seguiu os critérios de apresentação propostos pelo PRISMA (Moher et al., 2009). O objetivo foi elaborar uma síntese dos resultados de estudos que analisaram a frequência de EAM ocorridos durante hospitalização e examinar fatores associados com a heterogeneidade entre os estudos. A revisão completa está disponível no artigo *Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational studies* (Anexo 2). A seguir apresenta-se um resumo dos principais aspectos metodológicos.

6.1.1- Critérios de inclusão

Estudos observacionais que analisaram a proporção de eventos adversos a medicamentos e que fizeram uso da definição de EAM ou da de RAM, em pacientes adultos internados em hospitais gerais.

6.1.2- Critérios de exclusão

Estudos que analisaram pacientes pediátricos e/ou obstétricos, sem apresentação de dados estratificados, assim como os que analisaram apenas pacientes idosos.

Estudos que avaliaram eventos associados a fármacos, órgãos ou sistemas específicos e/ou foram realizados em hospitais especializados, exclusivamente em unidades de terapia

intensiva, em emergências ou em instituições de longa permanência.

Estudos que abordaram, somente, eventos graves, fatais ou erros de medicação, sem avaliação de danos.

Estudos com identificação dos eventos identificados, exclusivamente, por meio de notificação voluntária ou por diagnóstico registrado em bases de dados administrativas.

6.1.3-Estratégias de buscas, seleção e avaliação da qualidade dos artigos

As estratégias de buscas dos artigos, dissertações e teses compreenderam as bases de dados bibliográficas Medline, Embase, Lilacs e Google acadêmico e portal Capes. Além disso, foram realizadas buscas manuais nas referências bibliográficas dos artigos, teses e em revisões sistemáticas (Miguel et al., 2012; Cano e Rozenfeld, 2007; Lazarou et al., 1998). As buscas compreenderam estudos publicados no período de janeiro de 2000 a junho de 2013. O ano 2000 foi selecionado porque nesse período foram publicados estudos relevantes que ampliaram a compreensão e o debate do tema (IOM, 1999) e surgiram novas abordagens para identificar eventos adversos (Rozich et al., 2003). Além disso, outras revisões sistemáticas tem usado ponto de corte semelhante (Rojas et al., 2012; Atiqi et al., 2009) As estratégias de busca nas bases de dados são apresentadas no Anexo 3.

Os artigos foram selecionados por duas pesquisadoras de forma independente e as discordâncias arbitradas por uma terceira.

A avaliação da qualidade dos artigos foi realizada por meio de uma adaptação da lista de critérios proposta por Loney et al., *Critical Appraisal of the Health Research Literature: Prevalence or Incidence of a Health Problem* (Loney et al., 1998) (Anexo 1). Para a apresentação dos resultados da avaliação da qualidade foi utilizada uma adaptação do “*Risk of Bias Graph*” descrito no Cochrane Handbook 5.1.0 (Higgins e Green, 2011).

6.1.4 - Enquadramento dos estudos segundo o método de identificação de EAM

A classificação dos métodos para identificar EAM/RAM foi baseada nos critérios de Miguel et al., 2012 e Manias (2013):

1) Notificação estimulada (NE)

A identificação dos eventos é realizada por notificação voluntária dos profissionais dos hospitais, mas compreende alguma abordagem para sensibilização e/ou busca de casos pela equipe de pesquisa, tais como, questionamentos sobre novos casos, reuniões sobre a importância da notificação e/ou do estudo, ou buscas junto a equipes de revisão de prontuários.

2) Monitoramento retrospectivo (MR)

A identificação dos eventos é realizada retrospectivamente, sobretudo por meio de revisão do prontuário.

3) Monitoramento prospectivo (MP)

A avaliação dos eventos ocorre antes da alta hospitalar, por meio de coleta de dados de exames, revisão do prontuário, entrevista com o paciente e/ou com a equipe de saúde, pelo menos, semanalmente. Ela é realizada por especialista membro da equipe, com experiência em identificação de eventos.

6.1.5 - Extração de dados

O instrumento para extração das informações foi padronizado e submetido a teste piloto com quatro estudos. Ele abrangeu variáveis sobre identificação, características metodológicas e principais resultados dos estudos. As etapas de avaliação da qualidade dos artigos e de extração das informações neles contidas, foram realizadas, de forma independente, por duas pesquisadoras e as discordâncias resolvidas por consenso e arbitradas por uma terceira.

6.1.6 - Análise de dados

A análise foi efetuada calculando-se as estimativas de proporção de EAM por subgrupos de estudos, segundo o método de identificação dos eventos. Foram formados três subgrupos (MP, MR e NE), conforme descrito em item anterior. Cada estudo foi enquadrado numa das categorias e o enquadramento se deu com base na declaração fornecida pelos autores de cada estudo. Para classificar os que utilizaram mais de um método, foi priorizada a abordagem considerada mais abrangente, considerando a seguinte ordem decrescente de prioridade: MP, MR e NE.

A medida de frequência empregada foi a proporção dos EAM ocorridos durante a internação, ou seja, o percentual de pacientes com, pelo menos, um EAM relativo ao número de pacientes internados no período do estudo. Calculou-se a proporção e o intervalo de confiança. A proporção foi calculada utilizando-se o número de internações como denominador, assumindo-se a não ocorrência de reinternações, quando não estava disponível o número de pacientes internados. Foram calculadas medidas síntese da proporção e seus intervalos de confiança (95% IC), por subgrupo, com o programa estatístico Meta analyst®, tendo sido utilizado o modelo randômico Der-Simonian Laird. Para combinar os resultados dos estudos foram feitas transformações para o Logit da proporção, tendo sido as medidas ponderadas pelo inverso da variância do Logit. Para a construção dos gráficos da meta-análise foi utilizado o programa estatístico R (Borenstein et al., 2010).

Para verificar a robustez dos resultados no interior de cada subgrupo foram realizadas análises de sensibilidade quanto à definição do resultado (EAM e RAM) e aspectos dos métodos utilizados para identificar os eventos. *Leave-in/out* análises também foram realizadas. A heterogeneidade estatística foi explorada por meio do teste Cochran Q e os valores de I^2 .

Para explorar outras fontes de heterogeneidade entre os estudos foi realizada metarregressão por meio do modelo de efeitos aleatórios (Borenstein et al., 2010). Mas devido ao número reduzido de estudos nos subgrupos NE e MR, o procedimento foi aplicado apenas no subgrupo MP.

As variáveis utilizadas na análise de metarregressão, no subgrupo monitoramento prospectivo, foram: tamanho do estudo, ano de publicação, inclusão de eventos evitáveis (inclui, não inclui e não está claro), definição de eventos (EAM, RAM e não informado) e detalhamento do método em relação às fontes de informação, os quais foram classificados em quatro grupos com os seguintes critérios: A - Entrevista com paciente; B - Entrevista com paciente e revisão de prontuário; C - Entrevista com equipe e revisão de prontuário e D - Entrevista com paciente e equipe, revisão de prontuário com ou sem NE.

6.2 - Lista única de códigos da CID-10 relativos aos EAM

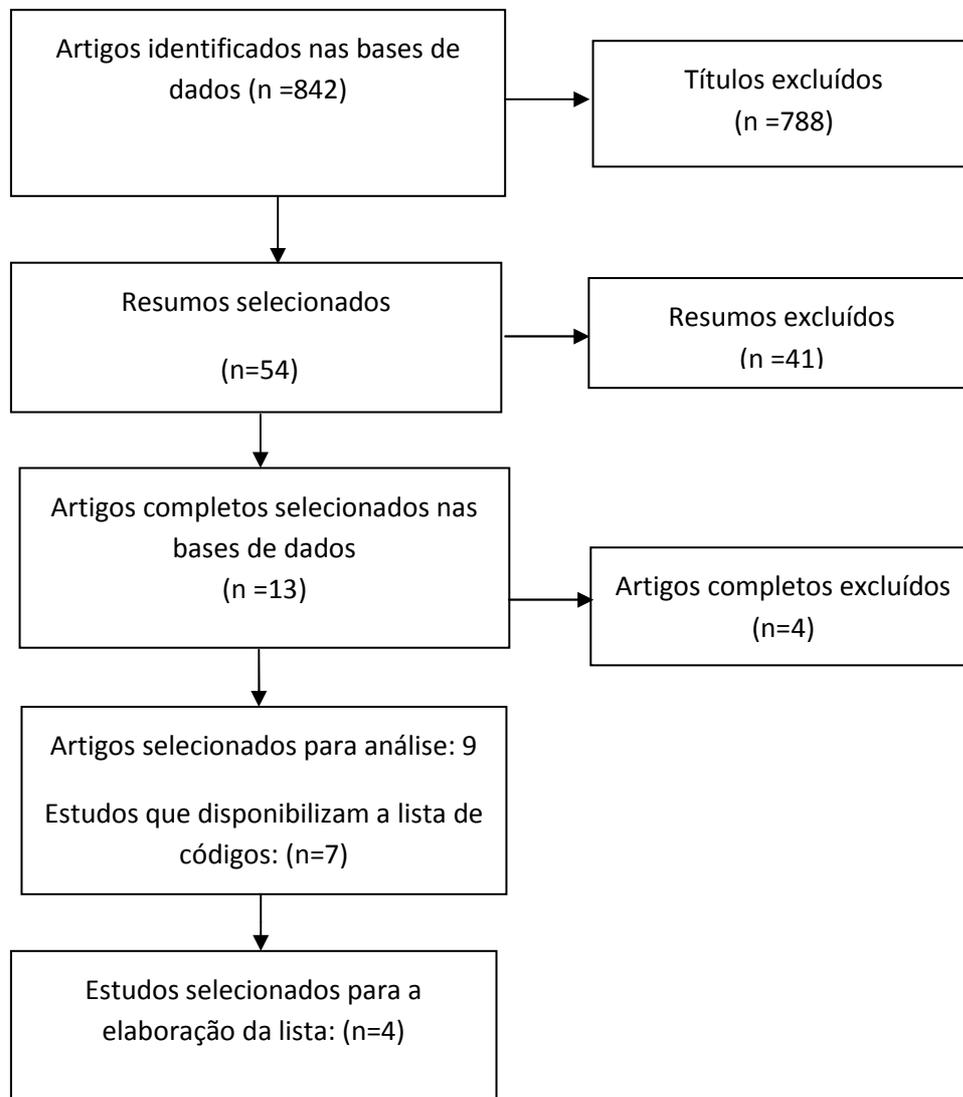
As etapas metodológicas 6.2 e 6.3 referem-se ao conteúdo empírico da Tese. Nelas, serão descritos os percursos empregados para desenvolver um estudo de abordagem observacional e retrospectivo. Inclui-se o exame das listas de códigos da CID-10 sugestivos de EAM. Tais

listas tiveram origem em outros estudos e serviram para subsidiar a elaboração de uma lista única de códigos, aplicada aos bancos de dados administrativos e de registro de mortalidade, para cálculo das estimativas de EAM no Brasil (6.3).

6.2.1- Seleção de artigos com listas de códigos da CID-10

Realizou-se busca bibliográfica com equação estruturada (Anexo 4) para selecionar artigos cujos casos de EAM foram identificados por meio do código da CID-10, em bases de dados administrativas hospitalares ou em sistemas de registro de óbitos. O fluxograma da seleção de artigos está na Figura 2. A busca foi feita nas bases eletrônicas Medline e Lilacs, em novembro de 2012, tendo sido selecionado nove estudos, dos quais sete apresentaram a lista completa dos códigos da CID-10 usados. No Quadro 2 estão os artigos, com os critérios de inclusão e exclusão, o número e o tipo de códigos incluídos, a definição do desfecho e a frequência de eventos em cada um deles.

Figura 2 - Fluxograma da seleção de artigos sobre EAM em bases de dados administrativas e códigos da CID-10



Quadro 2 - Características dos artigos sobre EAM em bases de dados administrativas e códigos da CID-10

Artigo	País/ N/período	Objetivo	Crítérios de inclusão/exclusões dos códigos da CID-10	Códigos incluídos	Desfecho	Frequência
Stausberg e Hasford (2011)	Alemanha 48 milhões de internações (2003 a 2007)	Examinar a frequência de internações relacionadas a medicamentos	Revisão de documentos nacionais para a seleção dos códigos que foram classificados em relação à causalidade do medicamento em oito grupos. A inclusão de códigos do grupo efeitos adversos do cap XX, vacinas e intoxicação foi limitada, pois a adaptação alemã da CID-10 não possui todos esses códigos	505 A1 (43) A2 (82) B1 (146) B2 (7) C (26) D (76) E (62)	EAM (dano causado por medicamento, incluindo erros e RAM)	0,7% das admissões foram muito provavelmente relacionadas a um medicamento, no diagnóstico primário (identificados nas categorias A a C). 4,5% apresentaram um dos códigos em diagnósticos secundários (A a C).
Wu et al. (2010)	Inglaterra 59,7 milhões de internações (1999 a 2008)	Analisar internações associadas com RAM no período de 10 anos.	Códigos que na sua descrição possuíam as seguintes palavras chaves: “ <i>adverse drug reaction</i> ”, “ <i>drug-induced</i> ”, “ <i>due to drug</i> ”, “ <i>due to medicament</i> ” or “ <i>drug allergic</i> ” e “ <i>immunization</i> ” foram classificados como RAM. Incluiu o grupo efeitos adversos cap XX (causas externas). Foram excluídas intoxicações intencionais ou acidentais	284 RAM(88) Efeitos adversos cap XX (196)	RAM (efeito indesejável e não esperado durante uso clínico de um medicamento)	0,9% das internações tiveram um código relativo a RAM (34% das vezes como diagnóstico primário)
Silva (2009)	Brasil 6,6 milhões de internações (1999 a 2007) no estado do Rio de Janeiro	Descrever a frequência de casos, óbitos e as características da população internada devido a RAM e intoxicações	Códigos com os termos: "induzida por medicamento" ou "provocada por medicamento Intoxicações: T36 a 50; T96; X40 a X41, X43, X60 a X61, X63, Y10 a Y11, Y13 a Y14 e Z03.6 e vacinas	67 códigos A maioria dos códigos são relatados com 3 caracteres	RAM Intoxicações	0,54 casos de RAM por 1.000 internações e 0,72 casos de intoxicações por 1.000 internações

Quadro 2 - Características dos artigos sobre EAM em bases de dados administrativas e códigos da CID-10 (Continuação)

Artigo	País/ N/período	Objetivo	Crítérios de inclusão/exclusões dos códigos da CID-10	Códigos incluídos	Desfecho	Frequência
Rozenfeld (2007)	Brasil 1,9 milhões de internações de adultos com 20 anos ou mais (1999 a 2002)	Estimar a prevalência de agravos provocados por medicamentos	Busca por códigos na CID-10 classificados como possível ou provável. Busca estruturada por características dos eventos (por exemplo, intoxicações, erros, efeitos adversos)	662: provável (491) e possível (58)	Agravos provocados por medicamentos	1,8 casos por mil internações de adultos
Patel 2007	Inglaterra 88 milhões de internações (1998 a 2005)	Analisar a tendência das internações associadas a RAM	Códigos que na sua descrição possuíam as seguintes palavras chaves: “ <i>drug-induced</i> ” e “ <i>due to drug</i> ”. Incluiu também todo o grupo efeitos adversos cap XX (causas externas). Foram excluídas intoxicações intencionais ou acidentais.	de 270 códigos	Reação adversa a medicamentos	0,5% de internações associadas a uma RAM (0,08% com diagnóstico primário e 0,4% diagnóstico secundário)
Lugardon et al. (2006)	França: hospital universitário com 2.818 leitos 27.426 pacientes (1 ^o sem de 2001)	Estimar a incidência de RAM graves (método captura-recaptura, usando base de dados e notificação espontânea)	Não apresenta os critérios para seleção dos códigos da CID 10.	316 códigos	RAM (Dano resultante do uso de medicamentos, não intencional e que ocorra com doses normais para tratamento, profilaxia e/ou diagnóstico e ou modificações das funções fisiológicas)	Um código de RAM foi identificado em 0,6% das internações Frequência estimada pelo método de captura e recaptura: 2,9% (2,3, 3,5 IC 95%).
Runciman et al., (2003)	Austrália 260 mil internações (1997 e 1998)	Revisar dados sobre EAM	Grupo efeitos adversos cap XX	179	EAM	4,75% das internações associadas a RAM

6.2.2. Processo de seleção de Códigos da CID-10

Nos estudos citados no Quadro 2, as fontes de diversidade quanto aos critérios de inclusão dos códigos e às definições de eventos resultaram em diferentes listas de códigos da CID-10. Entre eles, Wu et al. (2010), Stausberg e Hasford (2011), Silva (2009), Rozenfeld (2007), Patel et al. (2007), Lugardon et al. (2006) e Runciman et al. (2003) disponibilizaram as listas de códigos utilizadas para a identificação dos EAM. Quatro deles foram selecionados para servir de base ao presente estudo: Lugardon et al. (2006), Rozenfeld (2007), Wu et al. (2010) e Stausberg e Hasford (2011). As listas disponíveis nos estudos de Silva (2009), Patel et al. (2007) e Runciman et al. (2003) não foram utilizadas pelas seguintes razões:

- Silva (2009) utiliza a mesma lista apresentada no artigo de Rozenfeld (2007), com exceção dos códigos de vacina e dos códigos Y88.0 e D64.2 (incluídos na lista por terem sido incluídos por outros autores);
- Patel et al. (2007) utilizam critérios de busca para inclusão de códigos semelhante a de Wu et al. (2010). A lista de Wu et al. (2010) é mais abrangente e compreende todos os códigos incluídos por Patel et al. (2007), com exceção dos códigos F11 (F11.0 a F11.9), incluídos pelos demais autores. Além disso, cabe ressaltar que esses artigos partilham dois autores. Dessa forma, entende-se que as listas podem estar inter-relacionadas.
- Runciman et al. (2003) utilizam apenas os códigos do grupo Y40-Y59 (Efeitos adversos de drogas, medicamentos e substâncias biológicas usadas com finalidade terapêutica). A utilização desse estudo nas comparações das listas não alteraria as decisões sobre as inclusões de códigos, uma vez que os outros autores incluíram todo esse grupo, não havendo dúvidas sobre sua relevância. Apenas Stausberg e Hasford (2011) não incluíram todos os códigos desse grupo, pois estes não estão disponíveis na versão alemã da CID-10.

6.2.3 Preparação da Lista Única de códigos da CID-10

Dentre os 4 artigos selecionados para subsidiar a preparação da lista, Lugardon et al. (2007) não explicitam os critérios para seleção dos códigos da CID-10. Nos outros estudos, os códigos foram selecionados por palavras chaves (Wu et al., 2010); por revisão de documentos

(Stausberg e Hasford, 2011) e, por busca estruturada em categorias na CID-10 (Rozenfeld, 2007).

Com exceção do estudo de Lugardon et al. (2007), os autores utilizam diferentes classificações dos códigos. Wu et al. (2010) os agrupam em RAM e Causas externas e Rozenfeld (2007) em Possíveis e Prováveis. Por sua vez, Stausberg e Hasford (2011) classificam-os em sete categorias, conforme validade do código em indicar um evento adverso: (A1) A causa foi relacionada a um medicamento; (A2) A causa foi relacionada a um medicamento ou outra substância; (B1) O evento foi indicado como uma intoxicação por medicamento, implicando numa dose não fisiológica; (B2) O evento foi indicado como intoxicação por um medicamento ou outra substância; (C) O evento muito provavelmente foi causado por um medicamento; (D) O evento foi causado provavelmente por um medicamento; (E) O evento possivelmente foi causado por um medicamento.

Foi elaborada uma planilha com os códigos da CID-10, identificando os estudos de origem e as categorias definidas pelos autores. Para sua composição, não foram utilizados os códigos da categoria E (O evento possivelmente foi causado por um medicamento) do estudo de Stausberg e Hasford (2011). Para complementar a descrição dos códigos, foram utilizadas as tabelas da CID-10, versão 2008, disponíveis no site do Datasus. <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008>.

Ao todo, foram listados 855 diferentes códigos, tanto os que contêm três como aqueles com quatro caracteres. Quando todas as subcategorias (códigos de quatro caracteres) de um determinado código haviam sido incluídas, o código com três caracteres foi acrescentado à lista (exemplo: incluído F15, pois todas as suas subcategorias de F15.0 a F15.9 foram incluídas).

Dessa forma, a lista com base nas informações contidas nos quatro artigos possui 860 códigos que foram classificados como inclusão, exclusão e dúvida. Considerou-se como critério de inclusão a presença do código em, no mínimo, dois artigos. Não se considerou o código incluído por um único autor. Não foram considerados códigos incluídos, simultaneamente, apenas, nas categorias Possível por Rozenfeld (2007) e nas categorias C e D por Stausberg e Hasford (2011), já que em ambos os casos a relação de causalidade sobre o uso dos fármacos e ocorrência do evento é fraca.

Assim, entre os 860 códigos:

- 253 foram excluídos: 224 por terem sido incluídos em apenas um estudo e 29 por estarem classificados como Possível por Rozenfeld (2007) e nas categorias C, D por Stausberg & Hasford (2011).
- 593 foram incluídos: 465 por preencheram os critérios de inclusão (72 incluídos por quatro estudos, 206 por três e 187 por dois). Além desses, foram incluídos 128 códigos por se enquadrarem em situações especiais, embora sem preencher o critério de inclusão (Quadro 3).
- 14 códigos foram classificados como Dúvida, ou seja, listados em apenas um artigo. Por sua relevância foram discutidos com especialistas e cotejados com a literatura (Anexo 5). Assim, foi realizada comparação dos códigos Dúvida com a lista de códigos presentes numa revisão sistemática publicada em 2013 (Hohl et al., 2013), posterior, portanto, à pesquisa bibliográfica para identificação dos quatro estudos que deram origem à lista inicial de códigos. Considerou-se essa revisão para auxiliar na análise das dúvidas, graças a sua abrangência. O objetivo da revisão de Hohl et al. (2013) foi apresentar um conjunto amplo dos códigos CID-10 já relacionados a EAM, disponibilizando uma lista com 41 estudos e os códigos incluídos..

O resultado da consulta aos especialistas e da comparação com a revisão sistemática sobre o tema (Hohl et al., 2013) está no Quadro 4. Nota-se que entre os 14 códigos Dúvida, três foram incluídos (G21.2; L27.8 e L27.9).

Após análise preliminar dos dados, foi decidido que se retiraria o código D70 (agranulocitose) da Lista Única de códigos, ainda que preencha os critérios de inclusão, tendo sido incluído por Rozenfeld (2007) como possível, e por Lugardon (2007). A agranulocitose é uma condição clínica que está associada com vários medicamentos, mas também com o uso da radioterapia, procedimento amplamente utilizado no tratamento de diversas formas de câncer. Na análise inicial dos dados, identificamos que a agranulocitose esteve associada ao diagnóstico de câncer em mais de 70 % dos casos. Assim, poderia ser responsável por um número elevado de falsos positivos. Essa decisão foi tomada a despeito de vários medicamentos usados no tratamento do câncer também causarem agranulocitose e constitui a única situação na qual houve mudança na lista de códigos após o exame dos dados.

Dessa forma, considerando os 593 incluídos inicialmente, a inclusão de três códigos dúvida e a retirada do código D70, a Lista Única elaborada nesse estudo compreendeu 595 códigos,

classificados em Efeitos adversos de drogas, medicamentos e substâncias biológicas usadas com finalidade terapêutica do capítulo XX, ou seja, causas externas (efeitos adversos do capítulo XX), efeitos adversos de outros capítulos, vacinas e intoxicações (Quadro 5)

Quadro 3 - Motivos para a inclusão de códigos CID-10 que não preencheram os critérios

Códigos	Motivos de inclusão
Intoxicação (100 códigos) T40.6; X40 (X40.0 a X40.9); X41 (X41.0 a X41.9); X43; (X43.0 a X43.9); X60; (X60.0 a X60.9) X61; (X61.0 a X61.9); X63 (X63.0 a X63.9); Y10 (Y10.0 a Y10.9); Y11 (Y11.0 a Y11.9); Y13 (Y13.0 a Y13.9)	Esses códigos, presentes em apenas um artigo, foram incluídos para manter a coerência com os demais códigos sobre intoxicação que preencheram o critério de inclusão.
Erros de medicação (Y63.1; Y63.8; Y63.9 e Y65.1)	Incluídos por opção metodológica no presente estudo, pois a definição utilizada de EAM inclui os erros com medicamentos. Embora, dois dos quatro autores utilizem a definição dos eventos como RAM, o que excluiria os erros, a exclusão não está explícita.
Relação com medicamentos (Q86.1; Q86.2; R50.2 e Y88.0)	No enunciado do código é claramente referida a relação com o medicamento, por exemplo, dimorfismo devido a Varfarina Q86.2.
Sangue e hemoderivados (T80; T80.0; Y63.0 e Y 65.0)	Foram incluídos para manter a coerência com os demais códigos sobre sangue e hemoderivados
Vacina (A80.0)	Foram incluídos para manter a coerência com os demais códigos relacionados à vacina
Relação com monitoramento de eventos adversos (A04.7; D68.3; G93.7 e L51.2)	Referem-se a quadros escassamente estudados, por exemplo, síndrome de Reye e síndrome de Leyell, uma vez que são condições graves sobre quais há pouca informação em nosso meio.
Materno-infantil (O35.5; O74.2; O74.3; O74.4; O74.6; P04.0; P04.1; P58.4; P93; P96.1 e P96.2)	Código da área materno-infantil, não incluída por todos os autores. No enunciado do código é claramente referida a relação com o medicamento

Quadro 4 - Resultados das análises dos códigos Dúvida

Código	Descrição	Decisão	Consulta a especialista	Comparação com Hohl (2013)
G21.2	Parkinsonismo secundário devido a outros agentes externos	Incluir	Provavelmente relacionado aos medicamentos	Incluído em dois estudos da revisão (Hohl et al., 2013)
L27.8	Dermatite devida a outras substâncias de uso interno	Incluir	Provavelmente relacionado aos medicamentos	Incluído em dois estudos da revisão (Hohl et al., 2013)
L27.9	Dermatite devida a substância não especificada de uso interno	Incluir	Provavelmente relacionado aos medicamentos	Incluído em dois estudos da revisão (Hohl et al., 2013)
O74	Complicações de anestesia durante o trabalho de parto e o parto	Excluir	Consulta a especialista: eventos adversos não obrigatoriamente relacionados a medicamentos	Não incluído em nenhum estudo
O74.1	Tontura e instabilidade	Excluir	Consulta a especialista: eventos adversos não obrigatoriamente relacionados a medicamentos	Não incluído em nenhum estudo
O74.5	Cefaleia pós-anestesia raquidiana e peridural, durante o trabalho de parto e parto	Excluir	Consulta a especialista: eventos adversos não obrigatoriamente relacionados a medicamentos	Não incluído em nenhum estudo
O74.8	Outras complicações de anestesia durante o trabalho de parto e parto	Excluir	Consulta a especialista: eventos adversos não obrigatoriamente relacionados a medicamentos	Não incluído em nenhum estudo
O74.9	Complicações de anestesia durante o trabalho de parto e parto, não especificadas	Excluir	Consulta a especialista: eventos adversos não obrigatoriamente relacionados a medicamentos	Não incluído em nenhum estudo
R78.1	Presença de opiáceos no sangue	Excluir	Pertence ao capítulo mal definido da CID	Não incluído em nenhum estudo
R78.4	Presença de outras drogas com potencial de causar dependência no sangue	Excluir	Pertence ao capítulo mal definido da CID	Não incluído em nenhum estudo
R78.5	Presença de droga psicotrópica no sangue	Excluir	Pertence ao capítulo mal definido da CID	Não incluído em nenhum estudo

Quadro 4 - Resultados das análises dos códigos Dúvida (continuação)

Código	Descrição	Decisão	Consulta a especialista	Comparação com Hohl (2013)
R78.6	Presença de agente esteróide no sangue	Excluir	Pertence ao capítulo mal definido da CID	Não incluído em nenhum estudo
R78.8	Presença de outras substâncias especificadas normalmente não encontradas no sangue	Excluir	Pertence ao capítulo mal definido da CID	Não incluído em nenhum estudo
R82.5	Níveis urinários elevados de drogas, medicamentos e substâncias biológicas	Excluir	Pertence ao capítulo mal definido da CID	Não incluído em nenhum estudo

Quadro 5 – Lista Única de códigos CID-10 relacionados aos EAM (CID-EAM)

Categorias	CID-EAM
Efeitos adversos capítulo XX	Y40; Y40.0; Y40.1; Y40.2; Y40.3; Y40.4; Y40.5; Y40.6; Y40.7; Y40.8; Y40.9; Y41; Y41.0; Y41.1; Y41.2; Y41.3; Y41.4; Y41.5; Y41.8; Y41.9; Y42; Y42.0; Y42.1; Y42.2; Y42.3; Y42.4; Y42.5; Y42.6; Y42.7; Y42.8; Y42.9; Y43; Y43.0; Y43.1; Y43.2; Y43.3; Y43.4; Y43.5; Y43.6; Y43.8; Y43.9; Y44; Y44.0; Y44.1; Y44.2; Y44.3; Y44.4; Y44.5; Y44.6; Y44.8; Y44.9; Y45; Y45.0; Y45.1; Y45.2; Y45.3; Y45.4; Y45.5; Y45.8; Y45.9; Y46; Y46.0; Y46.1; Y46.2; Y46.3; Y46.4; 46.5; Y46.6; Y46.7; Y46.8; Y47; Y47.0; Y47.1; Y47.2; Y47.3; Y47.4; Y47.5; Y47.8; Y47.9; Y48; Y48.0; Y48.1; Y48.2; Y48.3; Y48.4; Y48.5; Y49; Y49.0; Y49.1; Y49.2; Y49.3; Y49.4; Y49.5; Y49.6; Y49.7; Y49.8; Y49.9; Y50; Y50.0; Y50.1; Y50.2; Y50.8; Y50.9; Y51; Y51.0; Y51.1; Y51.2; Y51.3; 51.4; Y51.5; Y51.6; Y51.7; Y51.8; Y51.9; Y52; Y52.0; Y52.1; Y52.2; Y52.3; Y52.4; Y52.5; Y52.6; Y52.7; Y52.8; Y52.9; Y53; Y53.0; Y53.1; Y53.2; Y53.3; Y53.4; Y53.5; Y53.6; Y53.7; Y53.8; Y53.9; Y54; Y54.0; Y54.1; Y54.2; Y54.3; Y54.4; Y54.5; Y54.6; Y54.7; Y54.8; Y54.9; Y55; Y55.0; Y55.1; Y55.2; Y55.3; Y55.4 ; 55.5; Y55.6; Y55.9; Y56; Y56.0; Y56.1; Y56.2; Y56.3; Y56.4; Y56.5; Y56.6; Y56.7; Y56.8; Y56.9; Y57; Y57.0; Y57.1; Y57.2; Y57.3; Y57.4; Y57.5; Y57.6; Y57.7; Y57.8; Y57.9; Y63.0; Y63.1; Y63.8; Y63.9; Y65.0; Y65.1; Y88.0
Efeitos adversos outros Capítulos	A04.7; D52.1; D59.0; D59.2; D61.1; D64.2; D68.3; E03.2; E06.4; E16.0; E23.1; E24.2; E27.3; E66.1; F11; F11.0; F11.1; F11.2; F11.3; F11.4; F11.5; F11.6; F11.7; F11.8; F11.9; F13; F13.0; F13.1; F13.2; F13.3; F13.4; F13.5; F13.6; F13.7; F13.8; F13.9; F15; F15.0; F15.1; F15.2; F15.3; F15.4; F15.5; F15.6; F15.7; F15.8; F15.9; F19; F19.0; F19.1; F19.2; F19.3; F19.4; F19.5; F19.6; F19.7; F19.8; F19.9; F55; G21.0; G21.1; G21.2; G24.0; G25.1; 25.4; G25.6; G44.4; G62.0; G71.1; G72.0; G93.7; H26.3; H40.6; H91.0 ; I42.7; I95.2; J70.2; J70.3; J70.4; K71; K71.0; K71.1; K71.2; K71.3; K71.4; K71.5; K71.6; K71.7; K71.8; K71.9; L10.5; L23.3; L24.4; L25.1; L27.0; L27.1; 27.8; L27.9; L43.2; L51.2; L56.0; L56.1; L64.0; M10.2; M32.0; M34.2; M80.4; M81.4; M83.5; M87.1; N14; N14.0; N14.1; N14.2; N14.3; N14.4; O35.5; O74.2; O74.3; O74.4; O74.6; P04.0; P04.1; P58.4; P93; P96.1; P96.2; Q86.1; Q86.2; R50.2; T80; T80.0; T80.1; T80.2; T80.3; T80.4; T80.5; T80.6; T80.8; T80.9; T88.2; T88.3; T88.5; T88.6; T88.7
Intoxicações	T36; T36.0; T36.1; T36.2; T36.3; T36.4; T36.5; T36.6 ; T36.7; T36.8; T36.9; T37; T37.0; T37.1; T37.2; T37.3; T37.4; T37.5; T37.8; T37.9; T38; T38.0; T38.1; T38.2; T38.3; T38.4; T38.5; T38.6; T38.7; T38.8; T38.9; T39; T39.0; T39.1; T39.2; T39.3; T39.4; T39.8; T39.9; T40.2; T40.3; T40.4; T40.6; T41; T41.0; T41.1; T41.2; T41.3; T41.4; T41.5; T42; T42.0; T42.1; T42.2; T42.3; T42.4; T42.5; T42.6; T42.7; T42.8; T43; T43.0; T43.1; T43.2; T43.3; T43.4; T43.5; T43.6; T43.8; T43.9; T44; T44.0; T44.1; T44.2; T44.3; T44.4; T44.5; T44.6; T44.7; T44.8; T44.9; T45; T45.0; T45.1; T45.2; T45.3; T45.4; T45.5; T45.6; T45.7; T45.8; T45.9; T46; T46.0; T46.1; T46.2; T46.3; T46.4; T46.5; T46.6; T46.7; T46.8; T46.9; T47; T47.0; T47.1; T47.2; T47.3; T47.4; T47.5; T47.6; T47.7; T47.8; T47.9; T48; T48.0; T48.1; T48.2; T48.3; T48.4; T48.5; T48.6; T48.7; T49; T49.0; T49.1; T49.2; T49.3; T49.4; T49.5; T49.6; T49.7; T49.8; T49.9 ; T50; T50.0; T50.1; T50.2; T50.3; T50.4; T50.5; T50.6; T50.7; T50.8; T50.9; T96; X40; X40.0; X40.1; X40.2; X40.3; X40.4; X40.5; X40.6 ; X40.7; X40.8; X40.9; X41; X41.0; X41.1; 41.2; X41.3; X41.4; X41.5; X41.6; X41.7; X41.8; X41.9; X43; X43.0; X43.1; 43.2; X43.3; X43.4; X43.5; X43.6; X43.7; X43.8; X43.9; X60; X60.0; X60.1; 60.2; X60.3; X60.4; X60.5; X60.6; X60.7; X60.8; X60.9; X61; X61.0; X61.1; X61.2; X61.3; X61.4; X61.5; X61.6; X61.7; X61.8; X61.9; X63; X63.0; X63.1; X63.2; X63.3; X63.4; X63.5; X63.6; X63.7; X63.8; X63.9; Y10; Y10.0; Y10.1; Y10.2; Y10.3; Y10.4; Y10.5; Y10.6; Y10.7; Y10.8; Y10.9; Y11; Y11.0; Y11.1; Y11.2; Y11.3; Y11.4; Y11.5; Y11.6; Y11.7; Y11.8; Y11.9; Y13; Y13.0; Y13.1; Y13.2; Y13.3; Y13.4; Y13.5; Y13.6; Y13.7; Y13.8; Y13.9;
Vacinas	A80.0; M02.2; T88.0; T88.1; Y58; Y58.0; Y58.1; Y58.2; Y58.3; Y58.4; Y58.5; Y58.6; Y58.8; Y58.9; Y59.0; Y59.1; Y59.2; Y59.3; Y59.8; Y59.9

6.3 Identificação de EAM nos sistemas de informação em saúde: dados hospitalares e registros de mortalidade

Foi realizado um estudo retrospectivo sobre a ocorrência de EAM em pacientes hospitalizados no Brasil, utilizando-se bases de dados administrativas (SIH-SUS, CIHA) e de casos fatais, utilizando-se o SIM.

Fontes de dados

As fontes de dados foram o SIH-SUS que abrange as internações financiadas pelo SUS, o CIHA que abrange os dados das internações não financiadas pelo SUS. Além disso, foram incluídos dados do SIM. A utilização dessa fonte poderá contemplar a identificação de casos fatais ocorridos em hospitais que não foram registrados nos bancos de internação (CIHA e SIH-SUS).

População do estudo

Constituída pelas internações e óbitos no Brasil, no período de 2008 a 2012, informadas nas bases de dados do SIH-SUS, do CIHA e do SIM.

Definição dos casos de EAM

Os casos foram definidos pela presença de, no mínimo, um código da CID-10 (Quadro 5), relacionado a um EAM (CID EAM), identificado nas variáveis diagnóstico, principal e/ou secundário, causas associadas (CID associado) e no caso de óbito durante hospitalização no campo de códigos do CID-10 causa da morte (CID morte) e no SIM, nas variáveis relativas às causas do óbito.

Em alguns casos de EAM há o registro de mais de um código da CID-10 associado a um paciente, denominou-se cada CID EAM informado como um Evento.

Para a análise das proporções de casos de EAM por categoria de eventos foi necessário atribuir um único CID EAM a um caso de EAM (hospitalização ou óbito). Para tal seguiu-se as seguintes regras de prioridade por sistema:

- 1- SIH-SUS - Ordem de prioridade: primeira escolha CID EAM do diagnóstico primário, seguido do diagnóstico secundário, do CID morte e por fim CID associado.

- 2- CIHA: Ordem de prioridade: primeira escolha CID EAM do diagnóstico primário, seguido do diagnóstico secundário.
- 3- SIM: Ordem de prioridade: primeira escolha CID EAM da causa básica, seguida da causa direta da morte, causas intermediárias de morte B, C e D e por fim, causas da linha II (Outros estados que contribuíram com a morte).

6.3.1-Elaboração da base de dados

O desenvolvimento da base de dados compreendeu duas etapas: 1) análise da documentação dos sistemas e *download* dos arquivos de dados e auxiliares; 2) padronização das variáveis e agregação das AIHs tipo 5.

1ª etapa - Análise da documentação dos sistemas e *download* dos arquivos de dados e auxiliares

A análise da documentação dos sistemas SIH-SUS, CIHA e SIM foi realizada por meio de artigos científicos, dissertações e teses (Pinto, 2013; Machado, 2014; Moura, 2014; Teixeira, 2006; Pinheiro, 2012; Portela, 1997), instrumentos normativos e documentos dos sistemas disponibilizados no site do Datasus .

Os dados de internações e óbitos são disponibilizados na Internet em formato de arquivos reduzidos, sem dados de identificação individual, no endereço <ftp://ftp.datasus.gov.br/dissemin/publicos>. Os dados foram baixados utilizando-se o aplicativo FileZilla que permite *download* de vários arquivos ao mesmo tempo.

Os arquivos auxiliares foram baixados no endereço: <http://datasus.saude.gov.br/arquivos-de-definicoes-para-tabulacao>. Além disso, as tabelas com dados da CID-10 foram baixadas no endereço: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/descrcsv.htm> e a de procedimentos no <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/download.jsp> e a de códigos de municípios no site do IBGE <http://concla.ibge.gov.br/classificacoes/por-tema/codigo-de-areas/codigo-de-areas>.

Identificaram-se várias inconsistências na documentação, o que aumentou o tempo dispensado nessa etapa da elaboração da base de dados. Os documentos não explicitavam

claramente nome, localização e conteúdo dos arquivos. Por conseguinte, houve dificuldade para relacionar arquivos e as variáveis dos arquivos reduzidos.

Foi utilizado o sistema gerenciador de base de dados PostgreSQL versão 9.3.3. Em relação aos dados do CIHA, nos anos de 2011 e 2012, foram incorporados nas tabelas apenas os dados sobre as internações hospitalares, ou seja, registros cujo campo tempo de internação foi diferente de zero. Foi necessário utilizar esse filtro, pois desde 2011 o CIHA possui também dados ambulatoriais. Na documentação sobre Layout do CIHA é relatado o campo tipo de registro que permitiria classificar os eventos como ambulatorial ou hospitalar, mas esse campo não está disponível nos arquivos de CIHA reduzidos, por esse motivo, optou-se pelo tempo de permanência como *proxy* da internação.

2ª etapa - Padronização das variáveis e agregação das AIHs tipo 5

As variáveis com dados sobre sexo e data foram convertidas para sexo (masculino/feminino) e data (dd/mm/aaaa).

Foram retirados os “*” das variáveis que continham um código CID-10 no SIM. Essa é uma convenção no processo de codificação que indica que a causa listada não deverá ser usada como causa básica de morte. Outras convenções também foram pesquisadas e retiradas para que na variável permanesse apenas o código da CID-10 com três ou quatro dígitos.

Procedimento para identificação e agregação das AIH tipo 5

Em caso de haver necessidade de prolongamento da internação é emitida uma AIH tipo 5 (continuação) com o mesmo número e data de internação da AIH tipo 1 (inicial). No caso de permanência, a AIH 5 é “renovada” mensalmente, sem limitação do número de renovações. O período de duração de uma AIH tipo 1 é variável, conforme características das patologias e/ou procedimentos, mas quando preceder uma AIH tipo 5 deverá ser finalizada no último dia do mês. A AIH tipo 5 deve ter duração máxima de 31 dias (manual técnico outubro de 2013). Para preservar o conceito de internação, alguns procedimentos foram realizados para agregar informações necessárias para a análise das AIHs tipo 5 às AIHs iniciais.

Inicialmente foram identificadas as AIHs tipo 5, ou seja, AIHs com campo “ident” = 5 (continuação). Esses registros foram colocados em uma tabela separada do restante dos

registros. Foram identificadas pelo número de registro as AIHs iniciais “ident”=1 referentes às AIHs tipo 5. Posteriormente, foram atribuídos novos valores a algumas variáveis da AIH tipo 1 originados nas AIH tipo 5:

A data de saída na AIH tipo 1 foi atualizada a partir da data da última AIH tipo 5 com mesmo registro e recalculado o tempo de permanência.

O Tempo de UTI foi recalculado pela soma dos valores do campo “UTI_MES_TO” em todas as AIHs disponíveis com o mesmo número.

O campo “morte” foi atualizado com os dados da última AIH tipo 5, e, em caso de morte, foram trazidos para a AIH tipo 1 os dados dos campos “CID_asso” e “CID_morte”.

Após esse procedimento, a base de dados passou a conter apenas as AIHs tipo 1 expressando uma internação.

6.3.2 – Análise de dados

Antes de iniciar as análises, efetuaram-se algumas operações de verificação dos procedimentos prévios de preparação da base de dados. Para avaliar se todos os registros de internação e óbitos foram incorporados à base corretamente, foram realizadas tabulações no Tabnet Datasus (SIH-SUS e SIM) e outras na própria base construída. Tendo sido corrigidos os erros de incorporação de arquivos. Como não há Tabnet pra o CIHA, estudos anteriores auxiliaram nas comparações para verificar se o volume de dados era semelhante. Foram identificados apenas estudos no período de 2008 a 2010 (Machado, 2014; Pinheiro, 2012).

A seguir foi elaborado um documento de especificação para extração de dados e realizada uma coleta preliminar para exploração inicial dos resultados. A partir das falhas encontradas nessa fase, foram feitas alterações nas especificações para extração de dados. No Quadro 6 são apresentadas as variáveis do estudo e na Tabela 1 o percentual de não preenchimento das variáveis relativas aos diagnóstico e causas de morte por sistema, SIH-SUS, CIHA e SIM.

Utilizaram-se duas unidades de análise: eventos e casos de EAM (pacientes com um ou mais eventos). Cada código da CID-10 atribuído a EAM, e encontrado nas bases de dados de hospitalização ou de óbito, foi considerado um evento. Cada paciente a quem foi atribuído um

ou mais desses códigos foi considerado um caso. Considerou-se que cada internação refere-se a um paciente.

Os indicadores empregados foram proporções e taxas. Para a caracterização dos casos de EAM nos dados hospitalares, foram realizadas análises descritivas das proporções dos casos de EAM por 100 internações por ano, faixa etária, sexo, características da internação, unidades federativas e por categoria de evento. Além disso, as internações associadas aos EAM foram comparadas as demais. Não foram aplicados testes estatísticos para comparar subgrupos, pois considerou-se a população de estudo como censitária.

Para a caracterização dos casos de EAM na base de dados de óbitos no país (SIM), foi calculada a mortalidade proporcional de EAM, por ano, faixa etária, sexo, unidades federativas e por categorias dos eventos e taxas de mortalidade por 1.000.000 de habitantes, por ano e por categoria de evento.

Para os dados hospitalares e de mortalidade foram realizadas análises descritivas dos CID-EAM informados (eventos), considerando frequência por CID e categorias do código. Foram contabilizados mais de um CID EAM por caso apenas quando informados códigos diferentes.

Quadro 6– Variáveis selecionadas nas bases de dados nacionais SIH-SUS, CIHA e SIM

Variável	Fonte		
	SIH-SUS	CIHA	SIM
Identificação do paciente			
Sexo do paciente	X	X	X
Data de nascimento	X	X	X
Município, Estado	X	X	X
Características da Internação/óbito			
Número da AIH, CIHA, SIM	X	X	X
Tipo AIH (normal, continuação)	X		
Data da internação	X	X	
Data da saída	X	X	
Dias de permanência	X	X	
Caráter da internação	X		
Procedimento realizado	X	X	
Dias em UTI	X	X	
Ocorrência de óbito	X	X	
Data do óbito			X
Local de ocorrência do óbito			X
Identificação do Caso de EAM			
Diagnóstico principal	X	X	
Diagnóstico secundário	X	X	
CID causas associadas	X		
CID causa da morte morte	X		
Causa básica de morte			X
Causa Linha A - Causa direta morte			X
Causa Linha B - causas intermediárias de morte			X
Causa Linha C - causas intermediárias de morte			X
Causa Linha D - causas intermediárias de morte			X
Causa Linha II - Outros estados que contribuíram com a morte			X

Tabela 1- Número e proporção de não preenchimento dos campos dos sistemas de informação relativos aos diagnósticos e às causas de morte

Variáveis	Registros não preenchidos	
	N	%
Sistema de Informação Hospitalar (SIH-SUS)		
Diagnóstico principal	0	0
Diagnóstico secundário	48.596.632	87,39
CID causas associadas	54.990.276	98,89
CID causa da morte*	53.613.409	96,41
Comunicação de Internação Hospitalar (CIHA)		
Diagnóstico principal	6.419.266	23,39
Diagnóstico secundário	25.230.403	91,92
Sistema de Informação de Mortalidade (SIM)		
Causa básica de morte	0	0
Causa Linha A - Causa direta morte	200.832	3,54
Causa Linha B - causas intermediárias de morte	1.290.283	22,76
Causa Linha C - causas intermediárias de morte	2.880.861	50,82
Causa Linha D - causas intermediárias de morte	4.439.753	78,32
Causa Linha II - Outros estados que contribuíram com a morte	3.906.224	68,91

* Preenchimento obrigatório em caso de morte: valores de não preenchimento compatíveis com o número de mortes, inconsistência apenas em 0,46 % dos casos.

6.4 - Aspectos éticos

A Tese foi desenvolvida exclusivamente com dados de bases de dados secundários disponíveis para acesso público, nestes termos foi autorizada pelo Comitê de Ética da ENSP com parecer nº 15/2013 – CEPENSP.

7- RESULTADOS

7.1 - Revisões sistemáticas com meta-análise de estudos sobre a ocorrência de EAM durante hospitalização

Os resultados da revisão sistemática, com tabelas, fluxograma e gráficos estão no artigo *Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational studies*, (Anexo 2). A seguir, apresenta-se um resumo dos principais achados.

7.1.1 Artigos identificados e selecionados

Dos 7.538 títulos identificados nas bases de dados e nas buscas nas referências, 28 preencheram o critério de inclusão. Mas três foram excluídos da análise quantitativa por não

apresentarem os dados necessários para o cálculo da proporção de eventos.

7.1.2 Avaliação da qualidade dos artigos

A avaliação da qualidade teve por base a escala de Loney (1998), que foi adaptada e resultou em treze questões aplicadas aos artigos. Oito delas foram atendidas por mais de 60% dos estudos, classificadas como tendo baixo risco de viés em cada uma delas. Com relação às quatro questões restantes, os percentuais de artigos que não as atenderam, ou seja, com alto risco de viés, foram 7,1%, 10,7%, 35,7% e 53,6% para as questões: descrição de perdas/recusas; descrição do treinamento dos avaliadores; apresentação de estimativas por subgrupos e distinção entre EAM e RAM, respectivamente.

7.1.3 Caracterização dos estudos

Entre os 28 estudos selecionados, seis não explicitaram claramente os critérios de inclusão e exclusão dos participantes, dezessete não relataram o número médio de medicamentos prescritos e dez não apresentaram a idade média dos pacientes. A maioria dos estudos foi realizada na clínica médica e em hospitais de ensino. Poucos estudos apresentaram informações sobre as características dos eventos (evitabilidade e gravidade), tendo sido utilizados critérios diferentes para analisá-las.

Os estudos foram classificados e analisados segundo o método de captação de eventos, monitoramento prospectivo (MP), monitoramento retrospectivo (MR) e notificação estimulada (NE). No subgrupo notificação estimulada, todos utilizaram a definição de RAM da OMS (1972) ou similar. Nos outros subgrupos, houve variação dos termos e definições usados, se EAM ou RAM e se incluíam ou não dano causado pela não prescrição de medicamentos quando este era indicado.

Em relação ao método, no subgrupo notificação estimulada, um estudo teve mecanismo mais ativo, com participação de farmacêutico nas sessões clínicas incentivando a notificação, diferenciando-se dos demais do subgrupo.

No subgrupo monitoramento retrospectivo, em três dos seis estudos, os eventos foram identificados por rastreadores adaptados do *Institute for Healthcare Improvement* (IHI). Os rastreadores usados nos outros foram: sete medicamentos usados como antídotos; conjunto de códigos da CID-9 registrados no sumário de alta e sinais laboratoriais identificados

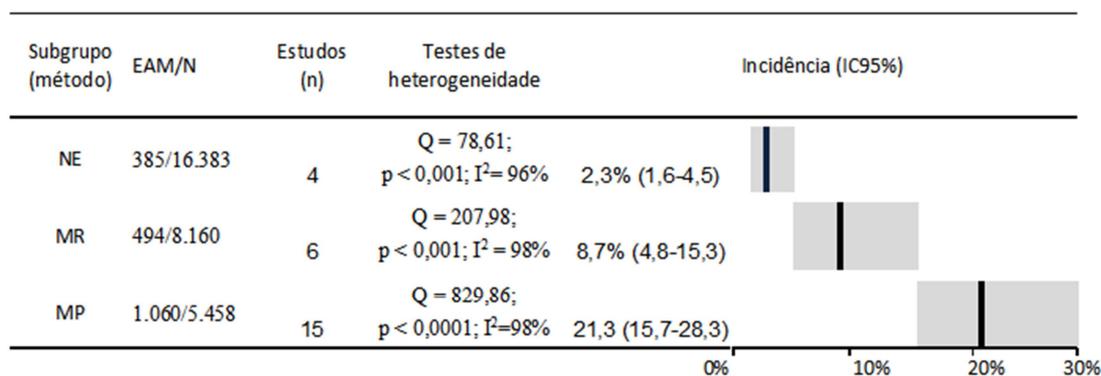
automaticamente numa base de dados computadorizada. Neste último, o rastreamento foi associado com a notificação voluntária.

No subgrupo monitoramento prospectivo, as fontes de informação e a periodicidade do monitoramento tiveram grande variação entre os estudos.

7.1.4 Proporção de EAM por subgrupo de método de identificação de eventos e heterogeneidade

Os resultados da proporção média são diferentes entre os subgrupos, com intervalos de confiança que não se sobrepõem, sendo 2,3% (1,6-4,5 IC95%); 8,7% (4,8-15,3 IC95%) e 21,3% (15,7-28,3 IC95%), nos subgrupos NE, MR e MP, respectivamente. Ressalta-se, no entanto, o percentual elevado de heterogeneidade no interior de cada um dos três subgrupos, com I^2 maior que 95%. As estimativas de EAM e testes de heterogeneidade são apresentados na Figura 3.

Figura 3 - Proporção de EAM por subgrupo de método de identificação de eventos



NE notificação estimulada; MP monitoramento retrospectivo e MP monitoramento prospectivo.

7.1.5 Análises de sensibilidade

As análises de sensibilidade relativas às diferenças das definições do evento (EAM ou RAM) não alteraram os resultados em nenhum dos três subgrupos, assim como as análises de sensibilidade que exploraram aspectos dos métodos de captação de eventos, como por exemplo, as fontes de informação utilizadas.

7.1.6 - Metarregressão – Monitoramento prospectivo

A análise de metarregressão foi realizada apenas no subgrupo monitoramento prospectivo, devido ao número insuficiente de estudos nos outros subgrupos. Na análise univariada, apenas duas variáveis estiveram associadas com os resultados dos estudos, ano de publicação e detalhamento do método. Para ano de publicação, o coeficiente de regressão foi 0,134 ($p=0,04$). A variável detalhamento do método resultou nos seguintes coeficientes por categoria, com teste global omnibus $p\text{-value}=0,043$:

A – Eventos identificados apenas por entrevistas com pacientes (categoria de referência);

B – Eventos identificados por entrevistas com pacientes e revisão de prontuários (coeficiente=1,555, $p = 0,016$);

C – Eventos identificados por entrevistas com equipe de saúde e revisão de prontuários (coeficiente = 0,991, $p=0,156$);

D – Eventos identificados por entrevistas com equipe de saúde e pacientes, revisão de prontuários, associado ou não à notificação voluntária (coeficiente=1,713, $p = 0,008$).

As duas variáveis, quando examinadas simultaneamente, não estiveram associadas significativamente com os resultados dos estudos.

7.2 - Listas únicas de códigos da CID-10

A Lista Única de códigos da CID-10 sintetizada a partir da revisão da literatura e de consultas a especialistas, conforme descrito no item 6.2, compreendeu 595 códigos, classificados em efeitos adversos do capítulo XX, efeitos adversos de outros capítulos, vacinas e intoxicação (Quadro 5). Os casos de EAM foram definidos pela presença de, no mínimo, um desses códigos nas informações sobre hospitalizações (SIH-SUS e CIHA) e sobre os óbitos (SIM).

7.3-Identificação de EAM nos sistemas de informação em saúde

7.3.1 – Sistemas de informação de internações hospitalares (SIH-SUS e CIHA)

Indicadores de frequência de EAM em pacientes hospitalizados

Entre 2008 e 2012 houve 308.276 casos de EAM entre pacientes hospitalizados no país, identificados nas bases de dados SIH-SUS (88,7%) e CIHA (11,3%), por meio de um código da CID-10, que corresponde a uma estimativa de 0,46 % de casos para todas as hospitalizações, 0,49 % (SIH-SUS) e 0,32 % (CIHA). Em todos os anos, nota-se que as frequências de casos de EAM nas hospitalizações registradas na base de dados do CIHA são menores quando comparados aos percentuais do SIH-SUS (Tabela 2). Apesar das flutuações, as proporções parecem se manter em patamares semelhantes ao longo do período.

Tabela 2- Proporção de hospitalizações com Eventos Adversos a Medicamentos por ano. Brasil, 2008 – 2012

Ano	SIH			CIHA			Total		
	Total pacientes	Casos de EAM	Proporção (%)	Total pacientes	Casos de EAM	Proporção (%)	Total pacientes	Casos de EAM	Proporção (%)
2008	10.743.603	56.565	0,53	1.754.319	5.618	0,32	12.497.922	62.183	0,50
2009	11.128.809	54.364	0,49	2.012.621	6.240	0,31	13.141.430	60.604	0,46
2010	11.357.965	53.781	0,47	2.018.942	6.646	0,33	13.376.907	60.427	0,45
2011	11.281.571	54.360	0,48	2.577.989	8.881	0,34	13.859.560	63.241	0,46
2012	11.092.589	54.370	0,49	2.534.734	7.451	0,29	13.627.323	61.821	0,45
Total	55.604.537	273.440	0,49	10.898.605	34.836	0,32	66.503.142	308.276	0,46

Na Tabela 3 são apresentadas as características das hospitalizações sem e com EAM, registradas no SIH-SUS e no CIHA, segundo extratos de variáveis demográficas e da internação hospitalar. Observa-se predominância de homens nas internações de casos de EAM em ambos os sistemas, embora mais proeminente no SIH-SUS. Com relação à idade dos pacientes, a proporção de adultos jovens (19 a 59 anos de idade) com EAM supera, com grande margem, as proporções nas demais faixas etárias, sendo a proeminência mais acentuada no SIH-SUS. Os percentuais de óbitos entre pacientes com e sem EAM é similar, em ambos os sistemas. O tempo médio de internação foi quase 3 vezes maior entre os casos de EAM, nos dois sistemas.

Tabela 3 - Características dos pacientes e das hospitalizações sem EAM e com EAM. Brasil, 2008 – 2012

Características da hospitalização	SIH				CIHA			
	Hospitalizações sem EAM		Casos de EAM		Hospitalizações sem EAM		Casos de EAM	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sexo								
Feminino	32.886.063	59,44	81.720	29,89	6.676.212	61,45	14.322	41,11
Masculino	22.445.034	40,56	191.720	70,11	4.187.557	38,55	20.514	58,89
Faixas Etárias								
≤ 18 anos	9.439.087	17,06	18.875	6,90	1.237.416	11,40	2.652	7,61
19 a 59 anos	31.544.383	57,01	229.873	84,07	6.093.092	56,12	26.172	75,13
60 a 74 anos	7.641.272	13,81	14.938	5,46	1.694.573	15,61	3.120	8,96
≥ 75 anos	6.706.355	12,12	9.754	3,57	1.832.688	16,88	2.892	8,30
Uso de UTI								
Sim	2.698.436	4,85	10.430	3,81	2.218.043	20,35	2.260	6,49
Não	52.632.661	95,12	263.010	96,19	8.645.470	79,58	32.576	93,51
Procedimento principal *								
Clínico	34.979.824	62,91	265.856	97,23	5.731.596	52,59	31.807	91,30
Cirúrgico	20.015.137	36,00	7.023	2,57	4.967.066	45,58	2.526	7,25
Caráter da internação **								
Internação eletiva	10.800.765	19,42	36.782	13,45		(...)		
Internação de urgência	43.854.867	78,87	227.520	83,21		(...)		
Óbitos								
Sim	1.977.629	3,56	4.316	1,58	297.003	2,73	727	2,09
Não	53.353.468	96,43	269.124	98,42	10.566.510	97,27	34.109	97,91
Tempo médio de internação		5,79		15,68		4,62		12,20

*Os totais não somam 100% devido a categoria Outros Procedimentos: 336.697 (SIH-SUS) e 165.610 (CIHA).

**Os totais não somam 100% devido a categoria Outros Tipos: 684.603 (SIH-SUS).

Na Tabela 4 são apresentadas as proporções de casos de EAM entre os pacientes hospitalizados, por faixa etária, sexo e características da internação, compreendendo o período de 2008 a 2012. As hospitalizações do sexo masculino foram as que apresentaram os maiores percentuais de casos de EAM, ressaltando-se a proporção de 0,85% nas hospitalizações registradas no SIH-SUS. Em relação às faixas etárias, as maiores proporções foram no grupo entre 19 e 59 anos, com valores de 0,73% e 0,43%, respectivamente, no SIH-SUS e no CIHA. Nota-se que a proporção de EAM é acima de 10 vezes maior nas internações clínicas, quando comparadas às cirúrgicas, especialmente no SIH-SUS (0,75% e 0,04%). Comparando as

internações eletivas às de urgência, essas últimas apresentam percentual superior de EAM (0,34% vs 0,52%) no SIH-SUS.

Tabela 4 – Proporção de hospitalizações com Eventos Adversos a Medicamentos, por características demográficas e hospitalizações. Brasil, 2008 – 2012

Características demográficas e da hospitalização	SIH			CIHA			Total		
	Total pacientes	Casos de EAM	Proporção (%)	Total pacientes	Casos de EAM	Proporção (%)	Total pacientes	Casos de EAM	Proporção (%)
Sexo									
Feminino	32.967.783	81.720	0,25	6.293.944	14.322	0,23	39.261.727	96.042	0,24
Masculino	22.636.754	191.720	0,85	4.604.368	20.514	0,45	27.241.122	212.234	0,78
Faixa etária									
≤ 18 anos	9.457.962	18.875	0,20	1.240.068	2.652	0,21	10.698.030	21.527	0,20
19 a 59 anos	31.774.256	229.873	0,72	6.119.264	26.172	0,43	37.893.520	256.045	0,68
60 a 74 anos	7.656.210	14.938	0,20	1.697.693	3.120	0,18	9.353.903	18.058	0,19
≥ 75 anos	6.716.109	9.754	0,15	1.835.580	2.892	0,16	8.551.689	12.646	0,15
Procedimento principal									
Clínico	35.245.680	265.856	0,75	5.763.403	31807	0,55	41.009.083	297.663	0,73
Cirúrgico	20.022.160	7.023	0,04	4.969.592	2526	0,05	24.991.752	9.549	0,04
Caráter da internação									
Eletiva	10.837.547	36.782	0,34		(...)			(...)	
Urgência	44.082.387	227.520	0,52		(...)			(...)	

Na Tabela 5 são apresentadas as frequências de casos de EAM por Macro Região e Estado do país. No SIH-SUS as Regiões Norte e Nordeste apresentam os menores valores. Entretanto, o exame por Unidade da Federação sugere grandes diferenças entre os estados de cada Região. No Sudeste, embora os estados apresentem proporções superiores a 0,50%, no Rio de Janeiro estima-se 0,28%. A disparidade dentro de uma mesma Região também se reflete no Norte, e no Centro Oeste, onde chamam a atenção os valores elevados no Pará (1,78%) e em Goiás (1,88%). A Região Sul apresenta a maior frequência, mas também com valores díspares entre os estados. De forma geral, não se nota padrão claro no sistema CIHA.

Tabela 5 - Proporção de hospitalizações com Eventos Adversos a Medicamentos por Macro Regiões e por Estado. Brasil, 2008 – 2012

Macro Região/UF	SIH			CIHA			Total		
	Total pacientes	Casos de EAM	Proporção (%)	Total pacientes	Casos de EAM	Proporção (%)	Total pacientes	Casos de EAM	Proporção (%)
Região Norte	4.924.266	7.562	0,15	106.950	112	0,10	5.031.216	7.674	0,15
Acre	460.619	2.043	0,44	12.821	9	0,07	473.440	2.052	0,43
Amazonas	247.619	1.079	0,44	10.754	4	0,04	258.373	1.083	0,42
Amapá	810.158	120	0,01	199	1	0,50	810.357	121	0,01
Pará	145.298	2.591	1,78	65.534	75	0,11	210.832	2.666	1,26
Rondônia	2.563.650	716	0,03	16.578	22	0,13	2.580.228	738	0,03
Roraima	182.285	84	0,05	182	1	0,55	182.467	85	0,05
Tocantins	514.637	929	0,18	882	0	0,00	515.519	929	0,18
Região Nordeste	15.574.642	46.554	0,30	533.714	1.412	0,26	16.108.356	47.966	0,30
Alagoas	1.881.886	3.122	0,17	32.842	46	0,14	1.914.728	3.168	0,17
Bahia	1.142.794	8.354	0,73	197.945	266	0,13	1.340.739	8.620	0,64
Ceará	2.392.585	11.386	0,48	124.860	557	0,45	2.517.445	11.943	0,47
Maranhão	833.888	3.861	0,46	13.535	28	0,21	847.423	3.889	0,46
Paraíba	1.102.018	5.896	0,54	40.426	42	0,10	1.142.444	5.938	0,52
Pernambuco	2.561.156	5.733	0,22	43.256	47	0,11	2.604.412	5.780	0,22
Piauí	880.407	3.224	0,37	35.800	190	0,53	916.207	3.414	0,37
Rio G.do Norte	467.445	3.310	0,71	14.615	79	0,54	482.060	3.389	0,70
Sergipe	4.312.463	1.668	0,04	30.435	157	0,52	4.342.898	1.825	0,04
Região Sudeste	21.379.090	119.663	0,56	7.487.920	18.987	0,21	28.867.010	138.650	0,47
Minas Gerais	5.682.563	28.287	0,50	1.123.826	2.921	0,26	6.806.389	31.208	0,46
Espírito Santo	990.008	5.139	0,52	154.874	243	0,16	1.144.882	5.382	0,47
Rio de Janeiro	3.222.987	8.932	0,28	270.836	461	0,17	3.493.823	9.393	0,27
São Paulo	11.483.532	77.305	0,67	5.938.384	15.362	0,26	17.421.916	92.667	0,53
Região Sul	9.341.992	73.671	0,79	2.474.636	9.020	0,36	11.816.628	82.691	0,70
Paraná	3.800.843	30.759	0,81	662.835	3.175	0,48	4.463.678	33.934	0,76
Santa Catarina	1.951.712	10.960	0,56	481.254	1.030	0,21	2.432.966	11.990	0,49
Rio G. do Sul	3.589.437	31.952	0,89	1.330.547	4.815	0,36	4.919.984	36.767	0,75
Região Centro Oeste	4.384.547	25.990	0,59	295.134	1.043	0,35	4.679.681	27.033	0,58
Distrito Federal	783.433	2.635	0,34	16.421	72	0,44	799.854	2.707	0,34
Goiás	889.937	16.764	1,88	48.402	416	0,86	938.339	17.180	1,83
Mato Gr. do Sul	1.783.652	2.913	0,16	107.348	331	0,31	1.891.000	3.244	0,17
Mato Grosso	927.525	3.678	0,40	122.963	224	0,18	1.050.488	3.902	0,37

A seguir, são apresentadas as proporções por categorias de códigos da CID-10 (EAM), segundo o ano (Tabela 6) e segundo a faixa etária (Tabela 7). Os eventos adversos encontrados em outros Capítulos da CID-10 são os responsáveis pelos maiores números de casos identificados, seguidos das Intoxicações. Os códigos do Capítulo XX, específico para eventos adversos, considerando classes de fármacos, e os códigos correspondentes às Vacinas têm proporções cerca de dez e cem vezes menores, respectivamente. As tendências se repetem ano a ano no período estudado (Tabela 6). Na análise por faixa etária (Tabela 7) observam-se proporções mais elevadas de eventos adversos encontrados em outros Capítulos da CID-10 e de Intoxicações entre adultos jovens (19 a 59 anos), quando comparados aos demais grupos etários. Os padrões assinalados acima são consistentes em ambos os sistemas.

Tabela 6 – Proporção de hospitalizações por categoria do código da CID-10, por ano. Brasil, 2008 – 2012

Ano	Total de pacientes	Efeitos adversos outros capítulos		Efeitos adversos capítulo xx		Intoxicações		Vacinas		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sistema de Informação Hospitalar (SIH-SUS)											
2008	10.743.603	39.363	0,37	1.183	0,01	15.867	0,15	152	0,001	56.565	0,53
2009	11.128.809	36.549	0,33	1.272	0,01	16.365	0,15	178	0,002	54.364	0,49
2010	11.357.965	39.643	0,35	1.787	0,02	12.160	0,11	191	0,002	53.781	0,47
2011	11.281.571	40.934	0,36	1.737	0,02	11.533	0,10	156	0,001	54.360	0,48
2012	11.092.589	41.309	0,37	1.603	0,01	11.242	0,10	216	0,002	54.370	0,49
Total	55.604.537	197.798	0,36	7.582	0,01	67.167	0,12	893	0,002	273.440	0,49
Comunicação de Internação Hospitalar (CIHA)											
2008	1.754.319	3.896	0,22	138	0,01	1.540	0,09	44	0,003	5.618	0,32
2009	2.012.621	4.461	0,22	118	0,01	1.621	0,08	40	0,002	6.240	0,31
2010	2.018.942	4.896	0,24	138	0,01	1.554	0,08	58	0,003	6.646	0,33
2011	2.577.989	6.857	0,27	175	0,01	1.796	0,07	53	0,002	8.881	0,34
2012	2.534.734	5.394	0,21	225	0,01	1.759	0,07	73	0,003	7.451	0,29
Total	10.898.605	25.504	0,23	794	0,01	8.270	0,08	268	0,002	34.836	0,32

Nota: Nos casos de casos de EAM com mais de um CID EAM informado foi selecionado o CID EAM segundo prioridade descrita na metodologia (item 6.3)

Tabela 7 - Proporção de hospitalizações por categoria de código da CID-10, por faixa etária. Brasil, 2008 – 2012

Faixas etárias	Total de pacientes	Efeitos adversos outros capítulos		Efeitos adversos capítulo XX		Intoxicações		vacinas		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sistema de Informação Hospitalar (SIH-SUS)											
≤ 18 anos	9.457.962	5.339	0,06	1.416	0,01	11.713	0,12	407	0,004	18.875	0,2
19 a 59 anos	31.774.256	178.224	0,56	4.391	0,01	46.922	0,15	336	0,001	229.873	0,72
60 a 74 anos	7.656.210	8.515	0,11	1.063	0,01	5.273	0,07	87	0,001	14.938	0,2
≥ 75 anos	6.716.109	5.720	0,09	712	0,01	3.259	0,05	63	0,001	9.754	0,15
Comunicação de Internação Hospitalar (CIHA)											
≤ 18 anos	1.240.068	995	0,08	86	0,01	1.466	0,12	105	0,008	2.652	0,21
19 a 59 anos	6.119.264	20.491	0,33	396	0,01	5.182	0,08	103	0,002	26.172	0,43
60 a 74 anos	1.697.693	2.083	0,12	159	0,01	845	0,05	33	0,002	3.120	0,18
≥ 75 anos	1.835.580	1.935	0,11	153	0,01	777	0,04	27	0,001	2.892	0,16

Frequência de Eventos Adversos a Medicamentos – SIH-SUS

A seguir são apresentados os EAM correspondentes aos códigos mais encontrados em pacientes hospitalizados no Brasil, entre 2008 e 2012, por faixa etária, para cada um dos sistemas (SIH-SUS e CIHA).

Comparando o número de pacientes com EAM (273.440) com o número de eventos (287.324), houve internações em que foram registrados mais de um código da lista de CID-10 relativos aos EAM. Na Tabela 8 são apresentados os campos em que os códigos foram identificados na base de dados do SIH-SUS. A maioria deles foi identificada no diagnóstico principal.

Na Tabela 9 são apresentadas as categorias dos códigos identificados, segundo faixa etária. Ressalta-se o percentual elevado de registros de EAM categorizados como intoxicações em pacientes com idade até 18 anos (13.303) e de efeitos adversos (183.683) em adultos jovens.

Tabela 8 - Eventos Adversos a Medicamentos - Códigos da CID-10 informados no SIH-SUS. Brasil, 2008 - 2012

Campos para registro da CID	N
Hospitalizações com pelos menos um código	273.440
Códigos informados no diagnóstico principal	249.595
Códigos informados no diagnóstico secundário (diferentes do código principal)	37.008
Códigos informados nos campos CID-causas associadas e CID_Morte (diferentes do diagnóstico primário e secundário)*	721
Total de códigos informados nos casos EAM	287.324

*Em 2.515 casos em que houve morte foram preenchidos um código EAM no campo CID morte

Tabela 9- Número e proporção de EAM informados no SIH-SUS por faixa etária, segundo as categorias de códigos. Brasil, 2008 – 2012

Categorias	≤ 18 anos		19 a 59 anos		60 a 74 anos		≥ 75 anos	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Efeitos adversos capítulo XX	2.333	10,93	7.771	3,24	1.635	10,28	1.155	11,12
Efeitos adversos outros capítulos	5.204	24,37	177.670	74,13	8.377	52,67	5.628	54,2
Intoxicações	13.303	62,3	53.876	22,48	5.800	36,46	3.531	34,01
Vacinas	514	2,41	364	0,15	94	0,59	69	0,66
Total	21.354	100	239.681	100	15.906	100	10.383	100

Na Tabela 10 observa-se a ocorrência de 3.089 casos de intoxicações (T50.9) como código mais frequente no grupo de crianças e adolescentes. A seguir, com 869 casos estão as intoxicações por antibióticos sistêmicos não especificados. Chama a atenção o encontro de oito em vinte códigos mais frequentes serem transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de múltiplas drogas e de outras substâncias psicoativas, envenenamentos ou intoxicações por substâncias psicoativas, sedativos, hipnóticos, antidepressivos e para tratamento de doenças neurológicas.

Na Tabela 11, que apresenta os códigos mais frequentes entre pacientes de 19 a 59 anos de idade, nota-se que 16 entre os 20 códigos mais frequentes referem-se aos psicotrópicos e aos transtornos mentais e perfazem 168.164 casos. Os 3 primeiros códigos mais frequentes correspondem aos transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de múltiplas drogas e ao uso de substâncias psicoativas e totalizam 129.036 casos de EAM.

Considerando todos os eventos, isto é o conjunto de códigos CID registrados no SIH-SUS, 192.023 (66,8%) estão relacionados aos psicotrópicos e aos transtornos mentais. No grupo de pacientes entre 19 e 59 anos são 179.158 eventos (75,6%).

Na Tabela 12, onde estão descritos os códigos mais encontrados entre pacientes de 60 a 74 anos, destaca-se como o mais frequente a cardiomiopatia devida a drogas e outros agentes externos (I42.7), com 1.285 ocorrências, o mesmo ocorrendo na Tabela 13, que descreve os pacientes acima dos 75 anos de idade, com 2,177 ocorrências.

Tabela 10– EAM mais frequentes no SIH-SUS, em pacientes até 18 anos de idade. Brasil, 2008 – 2012

CID-10	Descrição	Categoria	N
T50.9	Intoxicação por outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e as não especificadas	Intoxicações	3.089
T36.9	Intoxicação por antibióticos sistêmicos não especificados	Intoxicações	869
F19.2	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - síndrome de dependência	Efeitos adversos outros capítulos	779
Y11.9	Envenenamento [intoxicação] por e exposição a anticonvulsivantes [antiepilépticos], sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte, intenção não determinada - local não especificado	Intoxicações	578
A04.7	Enterocolite devida a clostridium difficile	Efeitos adversos outros capítulos	492
X41.9	Envenenamento [intoxicação] acidental por e exposição a anticonvulsivantes [antiepilépticos], sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificadas em outra parte - local não especificado	Intoxicações	359
T42.4	Intoxicação por benzodiazepinas	Intoxicações	353
T46.9	Intoxicação por outras substâncias e as não especificadas que agem essencialmente sobre o aparelho circulatório	Intoxicações	333
Y57.9	Efeitos adversos de droga e medicamento não especificado	Efeitos adversos capítulo XX	329
T36.0	Intoxicação por penicilinas	Intoxicações	321
P96.1	Sintomas de abstinência neonatal de drogas utilizadas pela mãe	Efeitos adversos outros capítulos	315
Y57.8	Efeitos adversos de outras drogas e medicamentos	Efeitos adversos capítulo XX	312
F19.0	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas	Efeitos adversos outros capítulos	303
X41.0	Envenenamento [intoxicação] acidental por e exposição a anticonvulsivantes [antiepilépticos], sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificadas em outra parte - residência	Intoxicações	292
Y42.5	Efeitos adversos de outros estrógenos e progestágenos	Efeitos adversos capítulo XX	270
T88.1	Outras complicações subseqüentes à imunização não classificadas em outra parte	Vacinas	257
T43.9	Intoxicação por droga psicotrópica não especificada	Intoxicações	247
F19.3	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - síndrome (estado) de abstinência	Efeitos adversos outros capítulos	238
T43.2	Intoxicação por outros antidepressivos e os não especificados	Intoxicações	227
Y43.6	Efeitos adversos de enzimas, não classificadas em outra parte	Efeitos adversos capítulo XX	211

Tabela 11– EAM mais frequentes no SIH-SUS, em pacientes entre 19 e 59 anos de idade. Brasil, 2008 – 2012

CID-10	Descrição	Categoria	N
F19.2	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - síndrome de dependência	Efeitos adversos outros capítulos	86.396
F19.0	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas	Efeitos adversos outros capítulos	26.360
F19.5	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - transtorno psicótico	Efeitos adversos outros capítulos	16.280
T50.9	Intoxicação por outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e as não especificadas	Intoxicações	10.824
F19.9	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - transtorno mental ou comportamental não especificada	Efeitos adversos outros capítulos	9.339
F19.1	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - uso nocivo para a saúde	Efeitos adversos outros capítulos	5.527
F19.3	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - síndrome (estado) de abstinência	Efeitos adversos outros capítulos	3.661
X61.9	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte - local não especificado	Intoxicações	3.223
T36.9	Intoxicação por antibióticos sistêmicos não especificados	Intoxicações	2.878
T42.4	Intoxicação por benzodiazepinas	Intoxicações	2.604
F11.1	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de opiáceos - uso nocivo para a saúde	Efeitos adversos outros capítulos	2.535
F19.8	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - outros transtornos mentais ou comportamentais	Efeitos adversos outros capítulos	2.096
T43.9	Intoxicação por droga psicotrópica não especificada	Intoxicações	1.960
F11.0	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de opiáceos - intoxicação aguda	Efeitos adversos outros capítulos	1.934
T43.2	Intoxicação por outros antidepressivos e os não especificados	Intoxicações	1.858
T36.0	Intoxicação por penicilinas	Intoxicações	1.857
F13.0	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de sedativos e hipnóticos - intoxicação aguda	Efeitos adversos outros capítulos	1.797
T43.0	Intoxicação por antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos	Intoxicações	1.302
X61.0	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte - residência	Intoxicações	1.292
T46.9	Intoxicação por outras substâncias e as não especificadas que agem essencialmente sobre o aparelho circulatório	Intoxicações	1.220

Tabela 12 – EAM mais frequentes no SIH-SUS, em pacientes entre 60 a 74 anos idade.
Brasil, 2008 – 2012

CID-10	Descrição	Categoria	N
I42.7	Cardiomiopatia devida a drogas e outros agentes externos	Efeitos adversos outros capítulos	1.285
T50.9	Intoxicação por outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e as não especificadas	Intoxicações	1.080
F19.2	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - síndrome de dependência	Efeitos adversos outros capítulos	699
T80.0	Embolia aérea subseqüentes à infusão, transfusão e injeção terapêutica	Efeitos adversos outros capítulos	580
K71.9	Doença hepática tóxica, sem outra especificação	Efeitos adversos outros capítulos	437
F19.0	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas	Efeitos adversos outros capítulos	379
T36.9	Intoxicação por antibióticos sistêmicos não especificados	Intoxicações	327
T45.5	Intoxicação por anticoagulantes	Intoxicações	299
F11.7	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de opiáceos - transtorno psicótico residual ou de instalação tardia	Efeitos adversos outros capítulos	265
F11.0	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de opiáceos - intoxicação aguda	Efeitos adversos outros capítulos	255
Y42.5	Efeitos adversos de outros estrógenos e progestágenos	Efeitos adversos capítulo XX	239
D68.3	Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes	Efeitos adversos outros capítulos	234
F13.0	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de sedativos e hipnóticos - intoxicação aguda	Efeitos adversos outros capítulos	234
T42.4	Intoxicação por benzodiazepinas	Intoxicações	234
K71.0	Doença hepática tóxica com colestase	Efeitos adversos outros capítulos	233
T36.0	Intoxicação por penicilinas	Intoxicações	214
F19.5	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - transtorno psicótico	Efeitos adversos outros capítulos	198
K71.8	Doença hepática tóxica com outros transtornos do fígado	Efeitos adversos outros capítulos	192
X61.9	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte - local não especificado	Intoxicações	190
K71.2	Doença hepática tóxica com hepatite aguda	Efeitos adversos outros capítulos	187

Tabela 13 – EAM mais frequentes no SIH-SUS, em pacientes com 75 anos ou mais de idade. Brasil, 2008 – 2012

CID-10	Descrição	Categorias	N
I42.7	Cardiomiopatia devida a drogas e outros agentes externos	Efeitos adversos outros capítulos	2.177
T80.0	Embolia aérea subseqüentes à infusão, transfusão e injeção terapêutica	Efeitos adversos outros capítulos	866
T50.9	Intoxicação por outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e as não especificadas	Intoxicações	520
T45.5	Intoxicação por anticoagulantes	Intoxicações	255
T36.9	Intoxicação por antibióticos sistêmicos não especificados	Intoxicações	253
D68.3	Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes	Efeitos adversos outros capítulos	239
Y42.5	Efeitos adversos de outros estrógenos e progestágenos	Efeitos adversos capítulo XX	192
K71.9	Doença hepática tóxica, sem outra especificação	Efeitos adversos outros capítulos	179
A04.7	Enterocolite devida a clostridium difficile	Efeitos adversos outros capítulos	171
K71.0	Doença hepática tóxica com colestase	Efeitos adversos outros capítulos	154
T46.0	Intoxicação por glicosídeos estimulantes do coração e substâncias de ação semelhante	Intoxicações	142
T46.9	Intoxicação por outras substâncias e as não especificadas que agem essencialmente sobre o aparelho circulatório	Intoxicações	137
Y57.9	Efeitos adversos de droga e medicamento não especificado	Efeitos adversos capítulo XX	137
Y51.9	Efeitos adversos de outras drogas que atuam primariamente sobre o sistema nervoso autônomo e as não especificadas	Efeitos adversos capítulo XX	121
Y44.1	Efeitos adversos da vitamina B12, ácido fólico e outros preparações prescritas nas anemias megaloblásticas	Efeitos adversos capítulo XX	118
T42.4	Intoxicação por benzodiazepinas	Intoxicações	105
T36.0	Intoxicação por penicilinas	Intoxicações	104
X60.4	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos, não-opiáceos - rua e estrada	Intoxicações	102
K71.8	Doença hepática tóxica com outros transtornos do fígado	Efeitos adversos outros capítulos	97
T88.7	Efeito adverso não especificado de droga ou medicamento	Efeitos adversos outros capítulos	84

Frequência Eventos Adversos a Medicamentos - CIHA

A seguir são apresentados os EAM correspondente aos códigos da CID-10 mais encontrados em pacientes hospitalizados no Brasil, entre 2008 e 2012, por faixa etária para o sistema CIHA.

Inicialmente observa-se que entre os casos de EAM, houve internações em que foram registrados mais de um código da lista de CID-10 relativos aos EAM. Na Tabela 14 são apresentados os campos em que os CID-EAM foram identificados na base de dados do CIHA, sendo mais de 90% identificados no diagnóstico principal.

Tabela 14 - Eventos Adversos a Medicamentos – Códigos da CID-10 informados no CIHA. Brasil, 2008 – 2012

Campos para registro da CID	N
Hospitalizações com pelos menos um código	34.838
Códigos informados no diagnóstico principal	32.228
Códigos informados no diagnóstico secundário (diferentes do código principal)	2.778
Total de códigos informados nos casos EAM	35.006

Na Tabela 15 são apresentadas as categorias dos códigos, segundo faixa etária. Ressalta-se o percentual elevado de registro de EAM categorizados como intoxicações em pacientes com idade até 18 anos (1.480) e de efeitos adversos (20.963) em adultos jovens.

Tabela 15- Número e proporção de EAM informados no CIHA por faixa etária, segundo categorias de código. Brasil, 2008 – 2012

Categorias	≤ 18 anos		19 a 59 anos		60 a 74 anos		≥ 75 anos	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Efeitos adversos capítulo XX	99	3,71	461	1,75	159	5,08	147	5,07
Efeitos adversos outros capítulos	995	37,24	20.502	77,96	2.087	66,61	1.939	66,82
Intoxicações	1.480	55,39	5.228	19,88	852	27,19	788	27,15
Vacinas	98	3,67	108	0,41	35	1,12	28	0,96
Total	2.672	100,00	26.299	100,00	3.133	100,00	2.902	100,00

Na Tabela 16 que apresenta os códigos encontrados entre crianças e adolescentes até 18 anos de idade, observa-se a ocorrência de 331 casos de intoxicações (T50.9) como código mais frequente. A seguir, com 134 casos estão os efeitos adversos não especificados de drogas ou medicamentos (T88.7). Chama a atenção o encontro de sete em vinte códigos mais frequentes serem transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de múltiplas drogas e de outras substâncias psicoativas, intoxicações por substâncias psicoativas, sedativos, opiáceos, antidepressivos.

Na Tabela 17, na qual estão os códigos encontrados em adultos de 19 a 59 anos de idade, nota-se que doze entre os vinte códigos mais frequentes referem-se aos psicotrópicos e aos transtornos mentais, e perfazem 17.730 casos. Os dois primeiros códigos mais frequentes correspondem aos transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de múltiplas drogas e ao uso de substâncias psicoativas e totalizam 12.933 casos de EAM.

Considerando todos os eventos, isto é, o conjunto de códigos CID registrados no CIHA, 19.786 (56,5%) são relacionados aos psicotrópicos e aos transtornos mentais. No grupo de pacientes entre 19 e 59 anos são 18.177 (69,1 %).

Na Tabela 18, onde estão descritos os idosos entre 60 e 74 anos, os códigos mais frequentes são efeito adverso não especificado de droga ou medicamento (T88.7), seguido da cardiomiopatia devida a drogas e outros agentes externos (I42.7), com 258 e 148 casos, respectivamente. O perfil parece similar ao que ocorre na Tabela 19, nos acima de 75 anos, mas nesta faixa a cardiomiopatia devida a drogas é o código mais frequente.

Tabela 16 – EAM mais frequentes no CIHA, em pacientes até 18 anos de idade. Brasil, 2008
– 2012

CID-10	Descrição	Categorias	N
T50.9	Intoxicação por outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e as não especificadas	Intoxicações	331
T88.7	Efeito adverso não especificado de droga ou medicamento	Efeitos adversos outros capítulos	134
T36.9	Intoxicação por antibióticos sistêmicos não especificados	Intoxicações	133
F19.2	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - síndrome de dependência	Efeitos adversos outros capítulos	90
F19.0	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas	Efeitos adversos outros capítulos	68
L27.9	Dermatite devida a substância não especificada de uso interno	Efeitos adversos outros capítulos	63
A04.7	Enterocolite devida a clostridium difficile	Efeitos adversos outros capítulos	59
T43.9	Intoxicação por droga psicotrópica não especificada	Intoxicações	49
T42.4	Intoxicação por benzodiazepinas	Intoxicações	45
T80.8	Outras complicações subsequentes à infusão, transfusão e injeção terapêutica	Efeitos adversos outros capítulos	45
T39.9	Intoxicação por analgésico não-opiáceo, antipirético e anti-reumático, não especificados	Intoxicações	45
T88.1	Outras complicações subsequentes à imunização não classificadas em outra parte	Vacinas	45
T80.3	Reação de incompatibilidade ABO	Efeitos adversos outros capítulos	44
T47.9	Intoxicação por substância não especificada que atua primariamente sobre o aparelho gastrointestinal	Intoxicações	39
R50.2	Febre induzida por drogas	Efeitos adversos outros capítulos	36
T96	Sequelas de intoxicação por drogas, medicamentos e substâncias biológicas	Intoxicações	32
L27.0	erupção cutânea generalizada devida a drogas e medicamentos	Efeitos adversos outros capítulos	31
F13.0	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de sedativos e hipnóticos - intoxicação aguda	Efeitos adversos outros capítulos	30
F11.0	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de opiáceos - intoxicação aguda	Efeitos adversos outros capítulos	28
T43.2	Intoxicação por outros antidepressivos e os não especificados	Intoxicações	28

Tabela 17 – EAM mais frequentes no CIHA, em pacientes entre 19 e 59 anos de idade. Brasil, 2008 – 2012

CID-10	Descrição	Categoria	N
F19.2	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - síndrome de dependência	Efeitos adversos outros Capítulos	10.505
F19.0	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas	Efeitos adversos outros Capítulos	2.428
T88.7	Efeito adverso não especificado de droga ou medicamento	Efeitos adversos outros Capítulos	1.017
T50.9	Intoxicação por outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e as não especificadas	Intoxicações	866
F19.9	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - transtorno mental ou comportamental não especificado	Efeitos adversos outros Capítulos	632
F19.5	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - transtorno psicótico	Efeitos adversos outros Capítulos	564
T42.4	Intoxicação por benzodiazepinas	Intoxicações	439
T36.9	Intoxicação por antibióticos sistêmicos não especificados	Intoxicações	423
T43.9	Intoxicação por droga psicotrópica não especificada	Intoxicações	418
F19.1	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - uso nocivo para a saúde	Efeitos adversos outros Capítulos	340
M32.0	Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] induzido por drogas	Efeitos adversos outros Capítulos	327
E66.1	Obesidade induzida por drogas	Efeitos adversos outros Capítulos	296
T43.0	Intoxicação por antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos	Intoxicações	268
F11.0	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de opiáceos - intoxicação aguda	Efeitos adversos outros Capítulos	242
F13.0	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de sedativos e hipnóticos - intoxicação aguda	Efeitos adversos outros Capítulos	233
I42.7	Cardiomiopatia devida a drogas e outros agentes externos	Efeitos adversos outros Capítulos	222
T43.2	Intoxicação por outros antidepressivos e os não especificados	Intoxicações	208
G44.4	Cefaléia induzida por drogas, não classificada em outra parte	Efeitos adversos outros Capítulos	199
F13.2	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de sedativos e hipnóticos - síndrome de dependência	Efeitos adversos outros Capítulos	168
F19.8	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - outros transtornos mentais ou comportamentais	Efeitos adversos outros Capítulos	167

Tabela 18 – EAM mais frequentes no CIHA, em pacientes entre 60 a 74 anos de idade. Brasil, 2008 – 2012

CID-10	Descrição	categoria	N
T88.7	Efeito adverso não especificado de droga ou medicamento	Efeitos adversos outros capítulos	258
I42.7	Cardiomiopatia devida a drogas e outros agentes externos	Efeitos adversos outros capítulos	148
F19.2	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - síndrome de dependência	Efeitos adversos outros capítulos	127
T50.9	Intoxicação por outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e as não especificadas	Intoxicações	120
K71.7	Doença hepática tóxica com fibrose e cirrose hepáticas	Efeitos adversos outros capítulos	76
T36.9	Intoxicação por antibióticos sistêmicos não especificados	Intoxicações	70
A04.7	Enterocolite devida a clostridium difficile	Efeitos adversos outros capítulos	70
F19.0	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas	Efeitos adversos outros capítulos	69
E16.0	Hipoglicemia induzida por droga sem coma	Efeitos adversos outros capítulos	64
T80.8	Outras complicações subseqüentes à infusão, transfusão e injeção terapêutica	Efeitos adversos outros capítulos	59
K71.9	Doença hepática tóxica, sem outra especificação	Efeitos adversos outros capítulos	59
T42.4	Intoxicação por benzodiazepinas	Intoxicações	57
D68.3	Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes	Efeitos adversos outros capítulos	54
T80.0	Embolia aérea subseqüentes à infusão, transfusão e injeção terapêutica	Efeitos adversos outros capítulos	53
T45.5	Intoxicação por anticoagulantes	Intoxicações	53
D61.1	Anemia aplástica induzida por drogas	Efeitos adversos outros capítulos	53
K71.0	Doença hepática tóxica com colestase	Efeitos adversos outros capítulos	51
T43.0	Intoxicação por antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos	Intoxicações	48
K71.8	Doença hepática tóxica com outros transtornos do fígado	Efeitos adversos outros capítulos	45
K71.2	Doença hepática tóxica com hepatite aguda	Efeitos adversos outros capítulos	44

Tabela 19 – EAM mais frequentes no CIHA, em pacientes com 75 anos ou mais de idade. Brasil, 2008 – 2012

CID-10	Descrição	Categorias	N
I42.7	Cardiomiopatia devida a drogas e outros agentes externos	Efeitos adversos outros capítulos	216
T88.7	Efeito adverso não especificado de droga ou medicamento	Efeitos adversos outros capítulos	194
A04.7	Enterocolite devida a clostridium difficile	Efeitos adversos outros capítulos	137
E16.0	Hipoglicemia induzida por droga sem coma	Efeitos adversos outros capítulos	121
D68.3	Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes	Efeitos adversos outros capítulos	117
T80.0	Embolia aérea subseqüentes à infusão, transfusão e injeção terapêutica	Efeitos adversos outros capítulos	111
T50.9	Intoxicação por outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e as não especificadas	Intoxicações	106
T80.8	Outras complicações subseqüentes à infusão, transfusão e injeção terapêutica	Efeitos adversos outros capítulos	85
T45.5	Intoxicação por anticoagulantes	Intoxicações	68
T36.9	Intoxicação por antibióticos sistêmicos não especificados	Intoxicações	60
K71.9	Doença hepática tóxica, sem outra especificação	Efeitos adversos outros capítulos	43
G24.0	Distonia induzida por drogas	Efeitos adversos outros capítulos	43
K71.0	Doença hepática tóxica com colestase	Efeitos adversos outros capítulos	41
K71.7	Doença hepática tóxica com fibrose e cirrose hepáticas	Efeitos adversos outros capítulos	41
T46.0	Intoxicação por glicosídeos estimulantes do coração e substâncias de ação semelhante	Intoxicações	41
T96	Seqüelas de intoxicação por drogas, medicamentos e substâncias biológicas	Intoxicações	39
D59.0	Anemia hemolítica auto-imune induzida por droga	Efeitos adversos outros capítulos	38
Y44.2	Efeitos adversos de anticoagulantes	Efeitos adversos capítulo XX	38
I95.2	Hipotensão devida a drogas	Efeitos adversos outros capítulos	37
T43.9	Intoxicação por droga psicotrópica não especificada	Intoxicações	31

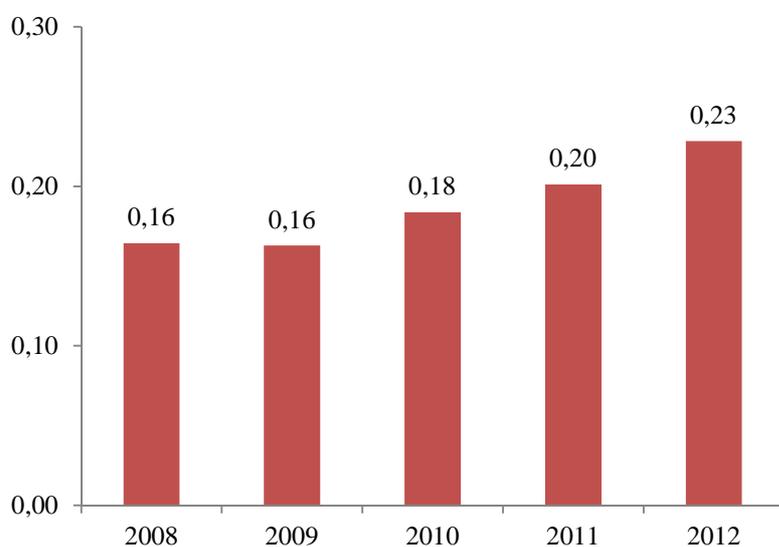
7.3.2 – Sistema de Informação de Mortalidade (SIM)

Dos 5.668.705 óbitos registrados no Brasil, no período de 2008 a 2012, 10.710 estiveram associados aos EAM. Resultando numa taxa de mortalidade de cerca de onze óbitos por 1 milhão de habitantes (Tabela 20 e Figura 4). Parece haver uma tendência de crescimento no período, passando de 9,33 para 13,91, confirmando a tendência de crescimento das taxas, no período de 0,16% em 2008 para 0,23% em 2012.

Tabela 20 – EAM - Taxa de mortalidade por 1.000.000 de habitantes, por ano. Brasil, 2008 – 2012)

Ano	Total de óbitos	Casos de EAM	Taxa de mortalidade por 1.000.000 hab
2008	1.077.007	1.770	9,33
2009	1.103.088	1.797	9,39
2010	1.136.947	2.090	10,96
2011	1.170.498	2.355	12,24
2012	1.181.165	2.698	13,91
Total	5.668.705	10.710	11,18

Figura 4 – EAM -Mortalidade proporcional. Brasil, 2008 – 2012



Na Tabela 21, apresentam-se os valores para a mortalidade proporcional de casos de EAM por faixa etária e por sexo. Nota-se que na faixa de 19 a 59 anos encontra-se o maior valor (0,38%). Com relação à distribuição geográfica, nas Regiões Sul e Sudeste são apresentadas as maiores proporções de óbitos com EAM (0,38% e 0,20%), como está na Tabela 22. Entre

os óbitos com EAM, 8.343 ocorreram em hospitais, ou seja, 79,9% (dado não apresentado nas tabelas). Na Tabela 23 são apresentados os casos de óbitos segundo categorias, por ano e faixas etárias. Prevalecem os efeitos adversos identificados em outros capítulos da CID-10 que não o XX, e parece haver tendência de crescimento no período. Há acentuada ocorrência entre adultos jovens, sobretudo nas intoxicações. Na Tabela 24 são apresentadas as taxas de mortalidade por 1.000.000 por categorias dos eventos. Há tendência de crescimento no período e concentração de casos com códigos identificados em outros capítulos da CID-10 que não o capítulo XX que possui subgrupo específico para EAM.

Tabela 21 – Mortalidade proporcional de casos de EAM, por faixa etária e por sexo. Brasil, 2008 – 2012

Características demográficas	Total de óbitos	Casos de EAM	Mortalidade proporcional (%)
Faixas Etárias*			
≤ 18 anos	279.368	585	0,21
19 a 59 anos	1.521.817	5.834	0,38
60 a 74 anos	1.300.928	1.981	0,15
≥ 75 anos	2.557.873	2.273	0,09
Sexo**			
Masculino	3.236.175	5.888	0,18
Feminino	2.430.094	4.818	0,20

*A idade ignorada em 8.719 óbitos (37 associados a EAM)

**sexo ignorado em 2.436 óbitos (4 associados a EAM)

Tabela 22 – Mortalidade proporcional de óbitos com EAM, segundo Macro Regiões e por Estado. Brasil, 2008 – 2012

Macro Região/UF	Total de óbitos	Casos de EAM	Proporção (%)
Região Norte	327.840	513	0,16
Acre	15.209	39	0,26
Amazonas	68.081	76	0,11
Amapá	11.521	15	0,13
Pará	158.281	211	0,13
Rondônia	34.967	57	0,16
Roraima	8.039	5	0,06
Tocantins	31.742	110	0,35
Região Nordeste	1.446.326	2.025	0,14
Alagoas	88.217	101	0,11
Bahia	379.199	660	0,17
Ceará	227.739	257	0,11
Maranhão	135.040	193	0,14
Paraíba	118.473	127	0,11
Pernambuco	277.723	410	0,15
Piauí	81.177	141	0,17
Rio Grande do Norte	83.606	80	0,10
Sergipe	55.152	56	0,10
Região Sudeste	2.639.594	5.406	0,20
Minas Gerais	595.587	1.711	0,29
Espírito Santo	105.067	254	0,24
Rio de Janeiro	627.316	781	0,12
São Paulo	1.311.624	2.660	0,20
Região Sul	892.833	3.389	0,38
Paraná	332.945	2.097	0,63
Santa Catarina	171.515	386	0,23
Rio Grande do Sul	388.373	906	0,23
Região Centro Oeste	362.113	643	0,18
Distrito Federal	54.155	128	0,24
Goiás	163.452	259	0,16
Mato Grosso do Sul	70.240	107	0,15
Mato Grosso	74.264	149	0,20

Tabela 23 – Mortalidade proporcional de casos de EAM, por ano e por faixa etária. Brasil, 2008 – 2012

Características	Total de pacientes	Efeitos adversos outros capítulos		Efeitos adversos capítulo xx		Intoxicações		Vacinas		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ano											
2008	1.077.007	912	0,08	417	0,04	419	0,04	3	0,000	1.770	0,16
2009	1.103.088	924	0,08	410	0,04	423	0,04	10	0,001	1.797	0,16
2010	1.136.947	1.084	0,10	444	0,04	518	0,05	4	0,000	2.090	0,18
2011	1.170.498	1.253	0,11	446	0,04	601	0,05	2	0,000	2.355	0,20
2012	1.181.165	1.440	0,12	579	0,05	605	0,05	8	0,001	2.698	0,23
Faixas etárias											
≤ 18 anos	279.368	413	0,15	94	0,03	59	0,02	11	0,004	585	0,21
19 a 59 anos	1.521.817	3.026	0,20	802	0,05	1.916	0,13	10	0,001	5.834	0,38
60 a 74 anos	1.300.928	956	0,07	626	0,05	336	0,03	5	0,000	1.981	0,15
≥ 75 anos	2.557.873	1.206	0,05	767	0,03	237	0,01	6	0,000	2.273	0,09

Nota: Nos casos de casos de EAM com mais de um CID EAM informado foi selecionado o CID EAM segundo prioridade descrita na metodologia (item 6.3)

Fonte:SIM

Tabela 24 – EAM - Taxa de Mortalidade por 1.000.000 de habitantes, segundo categorias. Brasil, 2008 – 2012

ANO	População	Efeitos adversos outros capítulos			Efeitos adversos do capítulo xx		Intoxicações		Vacinas		Total	
		N	N	TM	N	TM	N	TM	N	TM	N	TM
2008	189.612.814	912	4,81	417	2,20	419	2,21	3	0,02	1.770	9,33	
2009	191.472.735	924	4,83	410	2,14	423	2,21	10	0,05	1.797	9,39	
2010	190.747.731	1.084	5,68	444	2,33	518	2,72	4	0,02	2.090	10,96	
2011	192.368.347	1.253	6,51	446	2,32	601	3,12	2	0,01	2.355	12,24	
2012	193.965.725	1.440	7,42	579	2,99	605	3,12	8	0,04	2.698	13,91	
Total	958.167.352	5.613	5,86	2.296	2,40	2.566	2,68	27	0,03	10.710	11,18	

Frequência de Eventos adversos a medicamentos - SIM

A seguir são apresentados os EAM correspondentes aos códigos da CID-10 mais encontrados nos registros de óbitos, entre 2008 e 2012. Inicialmente, observa-se que entre os casos de EAM, houve registros com mais de um código da lista de CID-10 relativos aos EAM. Na Tabela 25 são apresentados os campos em que os CIDs-EAM foram identificados no SIM, tendo sido 49% na causa básica.

Tabela 25 – EAM – Códigos da CID-10 informados no SIM. Brasil, 2008 – 2012

Campos para registro da CID (SIM)	N
Hospitalizações com pelos menos um código	10.710
Casos com apenas 1 código	9.806
Casos com mais de 1 código	904
Casos em que o código foi registrado como causa básica de morte *	5.270
Casos em que o código foi registrado na linha ii (causa de morte) e não registrado CID-EAM como causa básica **	1.595
Casos em que o código foi registrado apenas nas linhas A a D	3.844
Total de códigos informados nos casos EAM	11.556

*Em 4.626 casos o código foi registrado apenas com causa básica

**O total de casos com código registrado na linha ii foi de 1921

Na Tabela 26 são apresentadas as categorias dos códigos identificados, segundo faixa etária. Ressalta-se o percentual elevado de registro de EAM categorizados como Efeitos adversos em todas as faixas etárias.

Tabela 26- Número e proporção de EAM informados no SIM por faixa etária, segundo categorias de códigos. Brasil, 2008 – 2012

Categorias	≤ 18 anos		19 a 59 anos		60 a 74 anos		≥ 75 anos	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Efeitos adversos capítulo XX	124	19,62	895	13,94	675	32,16	832	34,61
Efeitos adversos outros capítulos	413	65,35	3.160	49,21	1.030	49,07	1.275	53,04
Intoxicações	75	11,87	2.347	36,55	389	18,53	285	11,86
Vacinas	20	3,16	19	0,30	5	0,24	12	0,50
Total	632	100,00	6.421	100,00	2.099	100,00	2.404	100,00

Na Tabela 27 observa-se a ocorrência de 141 óbitos com o código Feto e recém-nascido afetado por outros medicamentos utilizados pela mãe (P04.1), como código mais frequente no grupo de crianças e adolescentes, seguido do código Enterocolites devida a clostridium difficile (A04.7).

Na Tabela 28 que apresenta os códigos mais frequentes entre pacientes de 19 a 59 anos de idade, nota-se que 9 entre os 20 códigos referem-se aos psicotrópicos e aos transtornos mentais e perfazem 2.888 casos. Considerando todos os eventos, isto é, o conjunto de códigos CID registrados no SIM, 4.092 (35,3%) estão relacionados aos psicotrópicos e aos transtornos mentais. No grupo de pacientes entre 19 e 59 anos são 179.158 (53,9%).

Na Tabela 29, onde estão descritos os códigos mais encontrados entre pacientes de 60 a 74 anos destacam-se os efeitos adversos aos medicamentos antineoplásicos (Y43.3), com 174 ocorrências, seguido dos transtornos devido a anticoagulantes circulantes, com 111 ocorrências. Este último, o mais frequentes em pacientes acima dos 75 anos de idade, com 199 ocorrências, seguido dos efeitos adversos de anticoagulantes, com 172 ocorrências (Tabela 30).

Tabela 27– EAM mais frequentes no SIM, em pessoas até 18 anos de idade. Brasil, 2008 – 2012

CID 10	Descrição	Categorias	N
P04.1	Feto e recém-nascido afetados por outros medicamentos utilizados pela mãe	Efeitos adversos outros capítulos	141
A04.7	Enterocolite devida a clostridium difficile	Efeitos adversos outros capítulos	90
Y43.3	Efeitos adversos de outras drogas antineoplásicas	Efeitos adversos capítulo XX	39
K71.0	Doença hepática tóxica com colestase	Efeitos adversos outros capítulos	21
D61.1	Anemia aplastica induzida por drogas	Efeitos adversos outros capítulos	16
P93	Reações e intoxicações devidas a drogas administradas ao feto e ao recém-nascido (não tem subcategorias)	Efeitos adversos outros capítulos	14
P04.0	Feto e recém-nascido afetados por anestesia e analgesia materna durante a gravidez, trabalho de parto e parto	Efeitos adversos outros capítulos	14
P96.1	Sintomas de abstinência neonatal de drogas utilizadas pela mãe	Efeitos adversos outros capítulos	14
G93.7	Síndrome de Reye	Efeitos adversos outros capítulos	13
Y57.9	Efeitos adversos de droga e medicamento não especificado	Efeitos adversos capítulo XX	12
L51.2	Necrólise epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)	Efeitos adversos outros capítulos	12
Y11.9	Envenenamento [intoxicação] por e exposição a anticonvulsivantes [antiepilépticos], sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte, intenção não determinada - local não especificado	Intoxicações	9
T88.6	Choque anafilático devido a efeito adverso de droga ou medicamento corretos e administrados de maneira apropriada	Efeitos adversos outros capítulos	8
Y43.1	Efeitos adversos de antimetabólicos antineoplásicos	Efeitos adversos capítulo XX	7
Y59.0	Efeitos adversos de vacinas antivirais	Vacinas	7
Y43.4	Efeitos adversos de agentes imunossupressores	Efeitos adversos capítulo XX	6
T80.8	Outras complicações subseqüentes à infusão, transfusão e injeção terapêutica	Efeitos adversos outros capítulos	6
T80.9	Complicação não especificada subseqüente à infusão, transfusão e injeção terapêutica	Efeitos adversos outros capítulos	6
T88.3	Hipertermia maligna devida à anestesia	Efeitos adversos outros capítulos	6
F19.2	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - síndrome de dependência	Efeitos adversos outros capítulos	5

Tabela 28– EAM mais frequentes no SIM, em pessoas entre 19 e 59 anos de idade. Brasil, 2008 – 2012

CID-10	Descrição	Categorias	N
F19.2	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - síndrome de dependência	Efeitos adversos outros capítulos	1.193
X61.0	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte – residência	Intoxicações	434
X61.9	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte - local não especificado	Intoxicações	379
Y11.9	Envenenamento [intoxicação] por e exposição a anticonvulsivantes [antiepilépticos], sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte, intenção não determinada - local não especificado	Intoxicações	294
F19.9	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - transtorno mental ou comportamental não especificad	Efeitos adversos outros capítulos	238
Y43.3	Efeitos adversos de outras drogas antineoplásicas	Efeitos adversos capítulo XX	227
K71.6	Doença hepática tóxica com hepatite não classificada em outra parte	Efeitos adversos outros capítulos	168
T50.9	Intoxicação por outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e as não especificadas	Intoxicações	166
K71.9	Doença hepática tóxica, sem outra especificação	Efeitos adversos outros capítulos	125
Y43.4	Efeitos adversos de agentes imunossupressores	Efeitos adversos capítulo XX	116
F19.0	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas	Efeitos adversos outros capítulos	108
K71.0	Doença hepática tóxica com colestase	Efeitos adversos outros capítulos	95
Y57.9	Efeitos adversos de droga e medicamento não especificado	Efeitos adversos capítulo XX	95
K71.1	Doença hepática tóxica com necrose hepática	Efeitos adversos outros capítulos	93
T42.4	Intoxicação por benzodiazepinas	Intoxicações	89
Y11.0	Envenenamento [intoxicação] por e exposição a anticonvulsivantes [antiepilépticos], sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte, intenção não determinada – residência	Intoxicações	81
L51.2	Necrólise epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)	Efeitos adversos outros capítulos	72
F19.1	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - uso nocivo para a saúde	Efeitos adversos outros capítulos	72
D68.3	Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes	Efeitos adversos outros capítulos	62
K71.2	Doença hepática tóxica com hepatite aguda	Efeitos adversos outros capítulos	62

Tabela 29 – EAM mais frequentes no SIM, em pessoas entre 60 a 74 anos de idade. Brasil, 2008 – 2012

CID-10	Descrição	Categorias	N
Y43.3	Efeitos adversos de outras drogas antineoplásicas	Efeitos adversos capítulo XX	174
D68.3	Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes	Efeitos adversos outros capítulos	111
Y43.4	Efeitos adversos de agentes imunossupressores	Efeitos adversos capítulo XX	102
K71.6	Doença hepática tóxica com hepatite não classificada em outra parte	Efeitos adversos outros capítulos	101
K71.0	Doença hepática tóxica com colestase	Efeitos adversos outros capítulos	96
Y44.2	Efeitos adversos de anticoagulantes	Efeitos adversos capítulo XX	91
Y11.9	Envenenamento [intoxicação] por e exposição a anticonvulsivantes [antiepilépticos], sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte, intenção não determinada - local não especificado	Intoxicações	73
F19.2	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - síndrome de dependência	Efeitos adversos outros capítulos	63
K71.9	Doença hepática tóxica, sem outra especificação	Efeitos adversos outros capítulos	60
K71.1	Doença hepática tóxica com necrose hepática	Efeitos adversos outros capítulos	60
Y57.9	Efeitos adversos de droga e medicamento não especificado	Efeitos adversos capítulo XX	59
K71.7	Doença hepática tóxica com fibrose e cirrose hepáticas	Efeitos adversos outros capítulos	49
X61.9	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte - local não especificado	Intoxicações	46
X61.0	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte – residência	Intoxicações	44
A04.7	Enterocolite devida a clostridium difficile	Efeitos adversos outros capítulos	42
Y43.1	Efeitos adversos de antimetabólicos antineoplásicos	Efeitos adversos capítulo XX	35
T88.2	Choque devido à anestesia	Efeitos adversos outros capítulos	29
L51.2	Necrólise epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)	Efeitos adversos outros capítulos	28
T80.8	Outras complicações subseqüentes à infusão, transfusão e injeção terapêutica	Efeitos adversos outros capítulos	26
D61.1	Anemia aplástica induzida por drogas	Efeitos adversos outros capítulos	25

Tabela 30– EAM mais frequentes no SIM, em pessoas com 75 anos ou mais de idade. Brasil, 2008 – 2012

CID-10	Descrição	Categorias	N
D68.3	Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes	Efeitos adversos outros capítulos	199
Y44.2	Efeitos adversos de anticoagulantes	Efeitos adversos capítulo XX	172
K71.0	Doença hepática tóxica com colestase	Efeitos adversos outros capítulos	166
Y43.3	Efeitos adversos de outras drogas antineoplásicas	Efeitos adversos capítulo XX	159
A04.7	Enterocolite devida a clostridium dificile	Efeitos adversos outros capítulos	115
Y57.9	Efeitos adversos de droga e medicamento não especificado	Efeitos adversos capítulo XX	73
K71.9	Doença hepática tóxica, sem outra especificação	Efeitos adversos outros capítulos	67
K71.6	Doença hepática tóxica com hepatite não classificada em outra parte	Efeitos adversos outros capítulos	65
Y52.0	Efeitos adversos de glicosídeos estimulantes do coração e substâncias de ação semelhante	Efeitos adversos capítulo XX	64
Y43.4	Efeitos adversos de agentes imunossupressores	Efeitos adversos capítulo XX	51
Y11.9	Envenenamento [intoxicação] por e exposição a anticonvulsivantes [antiepilépticos], sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte, intenção não determinada - local não especificado	Intoxicações	49
K71.1	Doença hepática tóxica com necrose hepática	Efeitos adversos outros capítulos	44
K71.7	Doença hepática tóxica com fibrose e cirrose hepáticas	Efeitos adversos outros capítulos	35
T80.2	Infecções subseqüentes à infusão, transfusão e injeção terapêutica	Efeitos adversos outros capítulos	35
T88.7	Efeito adverso não especificado de droga ou medicamento	Efeitos adversos outros capítulos	33
T45.5	Intoxicação por anticoagulantes	Intoxicações	32
L51.2	Necrólise epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)	Efeitos adversos outros capítulos	30
I42.7	Cardiomiopatia devida a drogas e outros agentes externos	Efeitos adversos outros capítulos	30
E16.0	Hipoglicemia induzida por droga sem coma	Efeitos adversos outros capítulos	28
T88.2	Choque devido à anestesia	Efeitos adversos outros capítulos	26

8 - Discussão

A discussão será apresentada em três tópicos, o primeiro relativo à meta-análise de eventos ocorridos durante hospitalização, seguido da discussão sobre a lista de códigos da CID-10 que expressam os EAM e, por fim, serão discutidos os resultados das estimativas nacionais de EAM em grandes bases de dados nacionais de hospitalização e de óbitos.

8.1 - Revisões sistemáticas com meta-análise de estudos sobre a ocorrência de EAM durante hospitalização

As estimativas encontradas mostram que a frequência de EAM durante a hospitalização é elevada, com proporções entre 2,3% e 21,3%, sendo a variação entre os estudos dependente do método de identificação dos eventos. Entretanto, há limitações para compará-los, entre as quais se destacam: ausência de definição padronizada dos eventos, combinação de métodos de detecção diferentes num mesmo estudo e ausência de informações sobre as características dos eventos.

Como os métodos de identificação de eventos são uma fonte importante de diferença na frequência de EAM, não se calculou a estimativa agregada com todos os estudos selecionados. As medidas síntese foram calculadas por subgrupos de método de identificação, isto é, notificação estimulada (NE), monitoramento retrospectivo (MR) e monitoramento prospectivo (MP), respectivamente: 2,3% (1,6-4,5 IC 95%), 8,7% (4,8-15,3 IC 95%) e 21,3% (15,7-28,3 IC 95%). A importância do método foi evidenciada pela diferença entre as medidas, nas quais não há sobreposição entre os intervalos de confiança. Mesmo nas análises por subgrupo, as estimativas devem ser interpretadas com cautela devido à variabilidade clínica e metodológica entre os estudos e à heterogeneidade estatística dos resultados, com I^2 maior que 95% nos três subgrupos.

No subgrupo NE, os eventos foram relatados com menor frequência em comparação com outras técnicas. Nos últimos anos, a subnotificação tem sido tema de diversos estudos, nos quais existem propostas de uso concomitante de notificação espontânea com identificação de casos em base de dados administrativa e intervenções educativas, embora não haja consenso sobre o impacto dessas intervenções (Molokhia et al., 2009).

Embora seis estudos tenham em comum o fato de realizar o MR com base nos prontuários,

eles diferem nas técnicas realizadas. Três deles utilizam rastreadores baseados no método proposto pelo Institute of Health Improvement, nos quais a variabilidade entre as estimativas é menor, por ser um método mais objetivo. Entretanto poucos estudos foram identificados e analisados na presente revisão.

Estudos que utilizaram monitoramento prospectivo (MP) apresentaram estimativas mais elevadas do que aqueles em que foi realizado monitoramento retrospectivo ou notificação estimulada. No MP, há participação ativa dos pesquisadores, com identificação dos eventos enquanto o paciente ainda se encontra no ambiente hospitalar, o que favorece maior sistematização na busca dos eventos e completude das informações dos casos. Entretanto, seu custo é alto. Esse subgrupo compreendeu, em geral, diversas ações, com utilização de fontes de dados mais diversificadas em comparação aos subgrupos MR e NE.

Duas meta-análises analisaram a frequência de RAM ocorridas durante a hospitalização, a de Lazarou et al. (1998), restrita a estudos com métodos prospectivos realizados em hospitais norte-americanos, e a de Miguel et al. (2012), englobando estudos prospectivos publicados em todo o mundo. Em ambas, não há restrição da idade dos pacientes incluídos nos estudos e nem do tipo de hospital, tendo sido incluídos estudos realizados em hospitais especializados. Nesta tese, a meta-análise se restringiu a estudos que incluíram pacientes adultos realizados em hospital geral, cujo desfecho utilizado foi EAM e/ou RAM. Tais diferenças poderiam limitar as comparações com as meta-análises anteriores.

Miguel et al. (2012) estimaram proporções de 15,2 % (8,8-21,6 IC 95%) e de 15,7 % (10,8-20,8 IC 95%), sendo a primeira estimativa relativa ao grupo ao qual foram acrescidas medidas intensivas de busca de casos. Lazarou et al. (1998) estimaram proporção de 10,9 % (7,9-13,9 IC 95%). Ainda que as estimativas sejam similares, ou com intervalos de confiança que se superpõem, os critérios de inclusão utilizados são bastante diferentes. Ademais, a revisão de Lazarou, da década de 1990, não apresentou a definição para monitoramento prospectivo e a terminologia se alterou nos últimos anos

Na análise de metarregressão realizada com os quinze estudos que captaram eventos por monitoramento prospectivo, duas variáveis estiveram associadas às proporções de EAM: o ano de publicação e o detalhamento do método. Na categorização dessa última variável agruparam-se os estudos segundo a intensidade do monitoramento, desde as entrevistas

unicamente com os pacientes até as entrevistas com pacientes e com médicos, somadas à revisão de prontuários e à notificação espontânea. A estratégia mostrou-se adequada, uma vez que permitiu captar o impacto do emprego de uma ou de múltiplas técnicas de identificação de eventos sobre as estimativas de ocorrência dos mesmos. Ainda que os resultados não tenham sido estatisticamente significativos quando analisados simultaneamente, essas variáveis deveriam ser consideradas em revisões subsequentes sobre frequência de EAM, particularmente naquelas que utilizam monitoramento prospectivo.

Em relação à qualidade metodológica, os estudos selecionados, embora tendo preenchido razoavelmente os critérios aplicados, apresentaram pouca informação sobre seus desenhos e execução. Medidas para evitar vieses na captação do desfecho raramente são mencionadas. A avaliação da qualidade dos estudos foi limitada, pois privilegiou a análise da descrição no artigo e não a qualidade na condução do estudo. Poucos artigos apresentaram informações sobre a idade média da população estudada e o número de medicamentos usados durante a internação, fatores que costumam ser associados à ocorrência do desfecho (Ajayi et al., 2000; Evans et al., 2005).

Os tamanhos amostrais variaram expressivamente entre os estudos. Esse fator foi identificado em revisões anteriores (Beijer et al., 2002; Lessing et al., 2010) como importante fonte a afetar a frequência de eventos.

As informações sobre as características dos eventos, tais como evitabilidade e gravidade, também foram limitadas e analisadas com critérios dificilmente passíveis de uniformização. Esses aspectos provavelmente afetaram os resultados, contribuindo para aumentar a heterogeneidade estatística.

Na presente revisão, foram examinadas quatro bases de dados eletrônicas, um repositório nacional de teses e as referências bibliográficas dos artigos selecionados. A partir daí, identificaram-se 7.538 dos quais 28 selecionados. Mesmo assim não é possível descartar a possibilidade de perda de estudos relevantes, seja por não terem sido publicados nas fontes acessadas, seja por não terem sido submetidos à publicação. Entretanto, dada a abrangência da busca, a diversidade regional, e o elevado número de pacientes envolvidos nos estudos capturados, acredita-se que a inclusão de outras investigações não alterariam substancialmente os resultados.

8.2 – Lista de códigos da CID-10 relativos aos EAM

A Classificação Internacional de Doenças é um sistema de categorias atribuídas a entidades mórbidas de acordo com critérios previamente estabelecidos. A versão vigente é a décima de uma série iniciada em 1893. O trabalho para preparação da Décima Revisão (CID-10) foi coordenado pela OMS, contou com muitas atividades de cooperação e compromissos internacionais, teve a participação de diretores de nove Centros Colaboradores da OMS, de peritos, de associações de especialistas e de indivíduos isolados. O resultado final foi aprovado pela 43ª Assembleia Mundial de Saúde. Entre as modificações que a Décima versão sofreu destacam-se: a incorporação, no corpo da Classificação, das antigas classificações suplementares de causas externas e de fatores que influenciam o estado de saúde e de oportunidades de contato com serviços de saúde; o Capítulo XX Causas externas de mortalidade e de morbidade foi um dos três que sofreram estudos de campo da última versão; muitas das afecções induzidas por drogas passaram a ser identificadas separadamente; a criação, no final de alguns capítulos, de categorias para transtornos consequentes a procedimentos (OMS, 2000). Sendo assim, a CID-10 oferece uma ferramenta de grande utilidade para o estudo dos diversos resultados indesejáveis que podem ocorrer em função das ações médico-sanitárias.

Um dos objetivos desta tese foi identificar os códigos da CID-10 que expressam os EAM. Para isso, examinou-se a literatura publicada sobre o tema e especialistas foram consultados. Como resultado, apresenta-se uma lista com 595 códigos categorizados em efeitos adversos do capítulo XX, efeitos adversos de outros capítulos, vacinas e intoxicações.

Em alguns códigos, a relação com o medicamento está descrita no enunciado. Esse é o caso dos códigos do grupo efeitos adversos aos medicamentos do capítulo XX (Y40-Y59.9) e das intoxicações e das vacinas. Em outros códigos, o agravo associado ao medicamento é referido, mas o fármaco não está explícito, embora a associação seja muito provável, por exemplo, a Enterocolite devida a clostridium difficile (A04.7) e a Síndrome de Reye (G93.7), associadas ao uso de antibióticos e ao de ácido acetilsalicílico, respectivamente. Por fim, há códigos em que o agravo é mencionado concomitantemente à relação com o medicamento, com na Tireoidite induzida por droga (E06.4) e Nefropatia induzida por analgésico (N14.0).

Buscou-se construir uma lista abrangente, mas evitando-se a inclusão de códigos que pudessem resultar em muitos falsos positivos. Por esse motivo, códigos que expressam diagnósticos muito frequentes que podem, ou não, ser associados a medicamentos, estão excluídos. Embora a possibilidade de relação com o medicamento exista, outras causas, também frequentes, não podem ser descartadas. A Agranulocitose (D70) e a Hemorragia gastrointestinal, sem outra especificação (K92.2), são exemplos dessa condição.

Poucos estudos apresentaram análises da acurácia do grupo de códigos utilizado. Hohl et al. (2013), comparando dados de um estudo prospectivo sobre EAM com os casos identificados na base de dados de um serviço de emergência, identificou sensibilidade de 28,1% (22,3-34,6% IC 95%). Já Wu (2009), comparando duas bases de dados, os prontuários eletrônicos da emergência e os dados da hospitalização, identificou sensibilidade de 0,56 (0,34-0,79 IC 95%) e especificidade de 0,99 (0,99-1,00 IC 95%) em estudo restrito a adultos com mais de 65 anos.

A lista de códigos proposta foi baseada em listas oferecidas por estudos de diversos autores, a partir dos quais se estabeleceram critérios objetivos para seleção. Mas, da mesma forma que as listas de outros autores não são coincidentes, podendo apresentar número variável de códigos discordantes, os códigos aqui selecionados podem não ser consensuais. Submeter a lista à avaliação sistemática de grupos de especialistas poderia trazer mais consistência às escolhas efetuadas. Entretanto, consultas a especialistas isolados em capítulos sobre as quais havia dúvidas forneceram a base para estruturar uma lista única de códigos a serem aplicados aos bancos de dados.

8.3 - Identificação de EAM nos sistemas de informação em saúde: dados hospitalares e registros de mortalidade

A análise dos casos de EAM em hospitalizações no Brasil, no período de 2008 a 2012, revela que, em cerca de 66,5 milhões de hospitalizações, houve 308.276 casos de EAM, dos quais 273.440 (0,49%) em internações financiadas pelo SUS e 34.836 (0,32%) em internações não financiadas pelo SUS. A proporção de casos em todos os pacientes foi 0,46%. Maiores proporções foram encontradas em pacientes adultos entre 19 e 59 anos (0,68%), em homens (0,78%) e em internações de urgência (0,52%).

Estudos semelhantes realizados em bases de dados da Inglaterra resultaram em percentuais de 0,35% (1996 - 2000); 0,5% (1998-2005) e 0,9% (1999 -2008) (Waller et al., 2006; Patel et al., 2007 e Wu et al., 2010). Todavia, os dados ingleses não incluem as intoxicações. Considerando as proporções de casos nas bases de dados nacionais (SIH-SUS e CIHA) sem as intoxicações, identificou-se 0,35% de casos de EAM, valor semelhante aos dados ingleses no período de 1996 a 2000. Entretanto, comparando-se com estudos mais recentes, as estimativas de estudos europeus são superiores às nacionais. Um estudo francês (2001), que também excluiu as intoxicações, apresentou proporção de 0,6% (Lugardon et al., 2006). E um estudo alemão (2003 e 2011), que utilizou uma lista de códigos semelhante à empregada aqui, estimou 0,63% de internações com EAM (Stausberg e Hasford, 2011). Além das características dos sistemas de saúde, outros fatores podem explicar as diferenças encontradas. São eles o conjunto de códigos selecionados para a identificação dos casos e o número de campos nas bases de dados para os diagnósticos secundários.

Nos países acima mencionados, o número de campos para o preenchimento de diagnósticos secundários é superior aos da SIH-SUS e da CIHA e o número médio de diagnósticos secundários preenchidos está acima de 2,7 (Drösler et al., 2009). No Brasil, dispomos apenas de um campo para diagnóstico secundário, mesmo assim com baixo preenchimento. No presente estudo, 87% e 92% do campo diagnóstico secundário não foram preenchidos entre as hospitalizações do SIH e do CHIA, respectivamente. Entre 4% e 69% dos campos para outras causas, que não a causa básica de morte, não foram preenchidos no SIM. Nos últimos anos, houve a inclusão de mais dois campos para diagnóstico no SIH-SUS (causas associadas e CID relacionado à morte), ampliando um pouco a possibilidade de registros de EAM.

Em relação aos óbitos relatados no SIH-SUS e CIHA, o número de internações com EAM que resultaram em morte foi 5.043, isto é, 2,09% das hospitalizações, inferior aos 4,7% encontrados por Wu et al. (2010). O número absoluto de óbitos com EAM registrados no SIM foi 10.710 (0,19% entre os óbitos), ou seja, o dobro do registrado no sistema hospitalar. Entretanto, segundo os registros desse sistema, 8343 óbitos ocorreram em hospitais. As diferenças entre os dois sistemas (5.043 e 8.343) podem ser explicadas por inúmeros fatores: casos não codificados adequadamente nos sistema hospitalar, óbitos ocorridos fora do ambiente hospitalar, óbitos atendidos em serviços de emergência que não excederam 24 horas de internação e baixa cobertura do CIHA. Investigações em outros campos da atenção à saúde com os mesmos bancos de dados chegaram a resultados semelhantes. Melo et al. (2004)

encontraram maior número de óbitos no SIM, ao comparar as mortes por infarto do miocárdio registrados nesse sistema e no SIH-SUS. A discrepância foi explicada por ausência de emissão de autorização de internação hospitalar (32,9%), notificação de outro diagnóstico principal no SIH/SUS (19,2%) e subnotificação do óbito na autorização de internação hospitalar (3,3%).

Os bancos de dados hospitalares e de óbitos foram analisados temporalmente, no período de 2008 até 2012. Observa-se que houve aumento na taxa de mortalidade e na mortalidade proporcional, indo de valores de $9,33/10^6$ até $13,91/10^6$, e de 0,16% até 0,23%, para os respectivos indicadores. O mesmo fenômeno não foi observado nos dados de hospitalização, onde os valores permaneceram estáveis no período.

Para fins desse estudo, foram criadas quatro categorias de eventos, aqueles identificados a partir de códigos: do Capítulo XX da CID-10 Causas externas de morbidade e de mortalidade; de outros Capítulos; de intoxicações e de vacinas. A estratégia permitiu, entre outras vantagens, fazer comparações com maior número de estudos, já que há grande variedade dos grupos de códigos selecionados entre os diferentes autores. Assim, analisando apenas os códigos de efeitos adversos do capítulo XX (Y40-Y59.9), Shepherd et al., (2012) calcularam taxas de mortalidades de $0,8/10^6$ (1999) a $1,2/10^6$ (2006), valores inferiores aos encontrados aqui, entre $2,2/10^6$ (2008) e $2,9/10^6$ (2012) para o mesmo grupo de códigos.

Em relação às intoxicações, o CDC (2014), dos EUA, identificou taxas entre $50/10^6$ (1990) e $78/10^6$ (2001) e no presente estudo foram encontrados valores muito menores, entre $2,2/10^6$ (2008) e $3,12/10^6$ (2012). Embora diferentes, em ambos nota-se tendência de aumento com o tempo. O estudo de Mota et al. (2012) analisou os óbitos nacionais e encontrou valores de $2,0/10^6$ (1996) a $3,2/10^6$ (2005). Apesar das estimativas serem semelhantes as da Tese, acredita-se que os números não expressam o mesmo fenômeno, já que esses autores empregaram uma lista de códigos mais abrangente, que inclui os transtornos mentais, além dos códigos de intoxicações do capítulo XIX e XX. No presente estudo, os transtornos mentais pertencem à categoria efeitos adversos de outros capítulos. Contudo, a premissa de aumento ao longo do tempo se mantém.

Nesta Tese, as informações dos sistemas de saúde foram analisadas empregando-se como unidade, além dos pacientes, os eventos adversos a medicamentos. Eles são identificados

pelos códigos da CID-10. Dessa forma, dada a multiplicidade de códigos encontrados, as proporções apresentadas se referem ao total de códigos, mas são avaliados apenas os vinte códigos mais frequentes.

Com relação aos códigos da CID-10 mais frequentes, nota-se similaridade entre as internações financiadas e as não financiadas pelo SUS, o que ocorreu em todas as faixas etárias. Por outro lado, houve diferenças entre os códigos encontrados nas hospitalizações quando comparados aos do SIM, notadamente entre crianças e adolescentes.

Nas hospitalizações, mais de 50 % dos EAM se referem aos eventos relacionados aos transtornos mentais e aos psicotrópicos, sendo esse valor superior a 70% no subgrupo entre 19 a 59 anos. Ademais, esses códigos também são a causa mais frequente de óbitos em adultos (19 a 59 anos). Alguns desses códigos são inespecíficos e abrangem um grupo de medicamentos que inclui aqueles usados para tratar quadros neurológicos, como por exemplo, o código X41: Intoxicação acidental por anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificadas em outra parte. Ainda assim, esses resultados são úteis na caracterização dos problemas com medicamentos na área de doenças psíquicas. O uso inadequado e abusivo de medicamentos psicotrópicos, concomitante ao uso reduzido de outros recursos terapêuticos, tem sido discutido na literatura nacional e internacional (Cooke et al., 2014; Almeida et al., 1999, Onocko- Campos et al., 2013, Campos et al., 2013).

Nas hospitalizações, entre crianças e adolescentes, as causas mais frequentes estão relacionadas às intoxicações. Diferente do que foi observado nas hospitalizações, no sistema de mortalidade, as intoxicações não estiveram entre os códigos mais frequentes nessa faixa etária, sendo mais encontrados os efeitos no feto de medicamentos usados pela mãe, a enterocolite devida a *Clostridium Dificile* e os efeitos de fármacos antineoplásicos. Por outro lado, Mota et al. (2012) chamam a atenção para o percentual elevado de óbitos por intoxicações em crianças menores de 4 anos. Entre os idosos, nota-se frequência alta de cardiomiopatia e de intoxicações por anticoagulantes nas hospitalizações. Em relação à mortalidade, além dos anticoagulantes, ressaltam-se os efeitos adversos de medicamentos antineoplásicos. Estudo canadense em faixa etária semelhante identificou os transtornos mentais e problemas com anticoagulantes, medicamentos antineoplásicos e a agranulocitose como os mais frequentes (Wu, 2009).

Virtudes e limitações

A dimensão na qual as três etapas dessa Tese se articulam é a da comparação entre as estimativas. Considerando os resultados provenientes da meta-análise, torna-se evidente que os valores dependem, de forma inequívoca, do método de abordagem. Confirma-se também a subnotificação dos casos de EAM registrados, traduzida pelos valores baixos encontrados nos sistemas de informação em saúde. A proporção de 0,46% é muito inferior à encontrada em estudos de eventos associados à admissão e em estudos de eventos ocorridos durante a internação. Ela é inferior também aos resultados obtidos em estudos prospectivos em hospitais brasileiros (Pfaffenbach et al., 2002; Camargo et al., 2006; Santos e Coelho, 2006; Passareli e Jacob Filho, 2007). Mas é da mesma ordem de grandeza de estudos com bases de dados administrativas realizados em alguns países da Europa.

Dois desafios foram enfrentados: a criação de uma lista de códigos da CID-10 capaz de se transformar em ferramenta útil para estimar a frequência de EAM e a aplicação dessa lista aos bancos de dados nacionais, em especial, aos de caráter administrativo.

Em relação a lista de códigos da CID-10, é de se notar a inexistência de uma lista única de códigos estabelecidos e pactuados internacionalmente. Entretanto, há um esforço para a aproximação a essa ideia. O esforço se revela no surgimento de estudos que se desenvolvem com cuidados especiais para extrair a lista mais válida possível, com critérios claros de inclusão e exclusão, e também na publicação recente de meta-análise com dezenas de publicações voltadas para o estudo dos EAM. Destaca-se como esforço metodológico a escolha dos códigos de forma a evitar os falsos positivos e os falsos negativos. Não se trata de tarefa fácil, uma vez que os enunciados muitas vezes contêm termos que parecem incluir entidades nosológicas de natureza distinta, do ponto de vista da identificação de EAM. Além do fato de que há doenças e síndromes de alta prevalência que podem ser, também, o resultado negativo do uso de fármacos. O presente estudo aponta para a necessidade do desenvolvimento continuado de elaboração de uma lista única ajustada às necessidades de pesquisa e de monitoramento. Aqui, os códigos do Capítulo XX Causas externas de morbidade e de mortalidade, onde estão os Códigos indubitavelmente relacionados aos EAM, constituem a menor parcela dos eventos identificados, estando a maioria deles em outros capítulos. A proporção de eventos em outros capítulos e no capítulo XX é 0,36% e 0,01% no SIH-SUS; e 0,23% e 0,01% no CIHA.

Mesmo com os cuidados de confrontar os códigos com a literatura e submeter alguns deles a consultas com especialistas, pode haver códigos selecionados inadequadamente. Ainda assim, a elaboração da lista trouxe ganhos adicionais, pois permitiu estabelecer contatos com estudiosos do tema em outros países, o que facilitará, no futuro, fazer os ajustes necessários na lista de códigos, acompanhando mais de perto a experiência internacional.

Embora com dados subnotificados, o uso das bases de dados permitiu uma análise abrangente com dados de base populacional. Cabe ressaltar que nenhum dos métodos prospectivos é adequado para a aplicação e acompanhamento das estimativas dos eventos em grandes populações. Dessa forma, os diferentes métodos se complementam quando se trata da busca da quantificação e da análise dos EAM, como também do acompanhamento dos resultados de iniciativas na área de segurança do paciente.

Assim como acontece com qualquer estudo em bases de dados administrativas e registros de óbitos, há um potencial para subestimar a frequência, devido à qualidade dos dados coletados na rotina dos serviços que podem ser perdidos, incompletos e/ou imprecisos. O preenchimento não tem o rigor necessário já que as bases são indicadas para outras finalidades, podendo mesmo sofrer desvios éticos ao envolver pagamento de serviços.

Uma das principais limitações no uso das bases de hospitalização é a baixa cobertura do CIHA. Alguns Estados possuem cobertura estimada abaixo de 20%, subestimando as internações não financiadas pelo SUS no contexto nacional. Além disso, não é possível saber se as falhas de cobertura no CIHA são seletivas, afetando a proporção dos casos de EAM.

Em relação ao sub-registro, é importante observar que entre os campos essenciais nas bases de dados estão os que se registram os códigos da Classificação Internacional de Doenças. O baixo percentual de preenchimento do diagnóstico secundário limita particularmente a informação sobre os eventos, já que nele seriam registrados aqueles ocorridos durante a hospitalização. No SIH, é elevado o sub-registro do diagnóstico secundário; trata-se de um problema persistente nas bases de dados hospitalares. Outra questão preocupante é a escolha seletiva de CID-10 para aumentar o valor pago por AIH, uma vez que o sistema tem como uma de suas principais funções o pagamento aos hospitais. Essa questão não é um problema específico das bases de dados nacionais (Miguel et al., 2013b; Escosteguy et al., 2005).

Há dois aspectos relevantes relacionados aos medicamentos que merecem destaque: a caracterização do nível assistencial no qual o evento ocorreu e o registro dos fármacos prescritos nos hospitais.

Assim, a impossibilidade de se definir se o evento estava presente na admissão hospitalar ou se ocorreu durante a hospitalização é uma limitação das estimativas, uma vez que as características dos eventos e dos fármacos e as ações necessárias para preveni-los, muitas vezes, se diferenciam, a depender de sua origem ambulatorial ou hospitalar. Para Stausberg e Hasford (2011), o evento é considerado presente na admissão se registrado no diagnóstico primário. Se no secundário, poderia ter ocorrido durante a internação. Contudo, essa premissa é limitada. No Brasil, as orientações sobre o preenchimento dos diagnósticos primários e secundários, são relativos a algumas patologias e procedimentos específicos, e em alguns casos o preenchimento do diagnóstico secundário seria obrigatório, como no caso de agravos por causas externas (Brasil, 2014).

Com relação à ausência de dados de prescrição de medicamentos, trata-se de uma lacuna importante no sistema de saúde nacional que compromete a avaliação dos serviços e a qualidade da atenção prestada aos pacientes. As bases de dados nacionais não têm informações sobre uso de medicamentos utilizados, com exceção de um grupo restrito de medicamentos e insumos terapêuticos, em geral de alto custo, informados como procedimentos do grupo seis da tabela de procedimentos do SUS. Esse último grupo tem sido eventualmente estudado e seu registro mostra-se de grande utilidade (Matos e Rozenfeld, 2005).

Entre as limitações relacionadas ao presente estudo destacam-se a não realização de análises utilizando os dados do CNES que permitiria o estudo de fatores associados aos eventos. O CNES compreende dados cadastrais hospitalares, como atividade de ensino, porte, perfil de especialidades, complexidade, natureza jurídica e fontes de financiamento. Algumas dessas características podem afetar as estimativas de frequência de EAM (Brasil, 2015).

Os dados do sistema de notificação espontânea (Notivisa) também poderiam ser utilizados em conjunto com os dados desta Tese. O Notivisa é o sistema de farmacovigilância nacional e acolhe eventos hospitalares e extra-hospitalares. São estimuladas as notificações de novas reações adversas ou de reações a medicamentos recentemente comercializados, daí o caráter

complementar aos dados hospitalares (ANVISA, 2014). Essa alternativa tem sido abordada em estudos de outros países, onde se considera as vantagens da associação, permitindo uma estimativa melhor de casos (Cox et al., 2001; Hougland et al., 2006; Barrow et al., 2006; Miguel et al., 2013b; Hodgkinson et al., 2009).

O relacionamento com outras bases de dados tem sido utilizado em outros países. Na Suécia, os registros de óbitos foram relacionados de forma unívoca com os registros eletrônicos de saúde ambulatorial e hospitalar. Uma amostra dos óbitos foi investigada considerando as duas bases de dados e o sistema de notificação espontânea nacional. Devido a esse desenho foi possível identificar um número maior de óbitos e relacioná-los com os dados sobre os medicamentos utilizados. Essa estratégia é particularmente útil quando se trata de agravos que não possuem códigos em que a relação com o medicamento está explícita e que poderiam ser associados aos EAM, como, as hemorragias gastrointestinais e as hemorragias do sistema nervoso que juntas representaram 32,7% dos casos.

9 – CONCLUSÕES E SUGESTÕES

As estimativas encontradas na meta-análise indicam que a incidência de EAM durante a hospitalização é elevada e que o número de eventos identificados varia entre os estudos a depender do método de identificação. As maiores proporções foram identificadas por meio do monitoramento prospectivo.

Os dados administrativos são de fácil acesso e utilização e tem o potencial de captar eventos com grande abrangência geográfica, mas o sub-registro é problemático, limitando seu uso na avaliação dos serviços de saúde. Os dados provenientes do sistema de registro de óbitos é também fonte de informação sobre EAM que pode ser mais utilizada.

Destaca-se a importância de melhorar o diagnóstico e registro de EAM, pois um evento não identificado e sem ações oportunas pode levar à piora no quadro clínico dos pacientes e ao comprometimento da qualidade da atenção. Além disso, a ausência de estimativas precisas compromete a avaliação de ações e programas, tais como o Programa Nacional de Segurança do Paciente lançado em 2013 como iniciativa do Ministério da Saúde (Brasil, 2013).

O presente estudo abre perspectivas para aprofundamento do tema EAM a partir de bases de dados hospitalares e de óbitos e sugere algumas intervenções:

No campo da investigação

- realização de estudos de validação, confrontando amostras de casos de EAM identificados nos bancos de dados nacionais com as informações dos prontuários médicos;
- aplicação da lista de códigos CID-10 e aperfeiçoamento contínuo da mesma;
- realização de estudos em profundidade de grupos específicos de patologias e de fármacos. Análises posteriores deveriam considerar subgrupos como neonatos, crianças, adolescentes ou idosos, que possivelmente são afetados de forma diferenciada pelos EAM;
- realização de estudos com enfoque nas diferenças geográficas entre as Regiões e entre os Estados.

No campo da gestão dos sistemas de informação

- criação de mais campos para outros diagnósticos aliado à melhoria da qualidade no preenchimento do diagnóstico secundário, ampliando a chance de registros de eventos relevantes, notadamente aqueles ocorridos durante a hospitalização;
- introduzir campos específicos nos bancos de dados administrativos para registro dos medicamentos prescritos durante a hospitalização.

No campo da farmacovigilância

- articular as informações dos bancos de hospitalizações e de óbito com o Notivisa. Tal articulação poderia favorecer a existência de um ambiente propício à notificação;
- desenvolver medidas para controlar os EAM relacionados aos medicamentos psicoativos, em especial entre os adultos jovens.

10 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [homepage na internet]. Relatórios Notivisa: Evolução das notificações 2006 a 2013. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/index.htm> (acesso em 13 novembro de 2014).

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [homepage na internet]. Glossário. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/glossario/glossarior.htm> (acesso em 18 fev 2012).

Ajayi FO, Sun H, Perry J: Adverse drug reactions: a review of relevant factors. *JClinPharmacol* 2000, 40:1093-101.

Almeida OP; Ratto L, Garrido R, Tamai S. Fatores preditores e consequências clínicas do uso de múltiplas medicações entre idosos atendidos em um serviço ambulatorial de saúde mental. *Rev. bras. Psiquiatr* 1999, 21(3):1527.

Atiqi R, Cleophas TJ, Van Bommel E, Zwinderman AH. Meta-analysis of recente studies on patients admitted to hospital due to adverse drug effects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47:549–555.

Barrow P, Waller P, Wise L. Comparison of hospital episodes with 'drug-induced' disorders and spontaneously reported adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Feb; 61 (2): 233-7.

Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Leape LL. The costs of adverse drug events in hospitalized patients Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*. 1997 Jan 22-29; 277 (4) :307-11.

Bates DW. Drugs and adverse drug reactions: how worried should we be? *JAMA*, 1998;279:1216–1217.

Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002 Apr; 24 (2) :46-54.

Benevides PRS. Sistema de Comunicação de Internação Hospitalar (CIH/SAS/MS): proposta de critérios de avaliação da qualidade das informações. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Saúde Pública]. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fiocruz; 2009.

Beuscart R, McNair P, Darmoni SJ, Koutkia V, Maglaveras N, Beuscart-Zephir MC, Nohr C, PSIP Project Consortium. Patient safety: detection and prevention of adverse drug events. *Stud Health Technol Inform*. 2009; 150:968-71.

Bittencourt SA, Camacho LA, Leal MC. O Sistema de Informação Hospitalar e sua aplicação na saúde coletiva. *Cad. Saúde Pública*. 2006 Jan; 22 (1) :19-30.vol.22 no.1

Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis*. UK: John Wiley, 2010.

Brasil. Dicionário de dados do Scnes. 2015. Disponível em: http://cnes.datasus.gov.br/Mod_Download_Documentacao.asp (acesso em 28 de janeiro de 2015).

Brasil. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante o Sistema Único de Saúde – SUS. *Diário Oficial da União*.

Brasil. Ministério da Saúde (Secretaria de Assistência a Saúde). Portaria nº 147, de 28 de fevereiro de 2012. Institui o cronograma de envio das bases de dados dos Sistemas de Informação de Atenção a Saúde. *Diário Oficial da União*.

Brasil. Ministério da Saúde (Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação-Geral de Sistemas de Informação). Manual técnico operacional do sistema de informação hospitalar do SUS -outubro 2014. Brasília.

Brasil. Ministério da Saúde / Secretaria de Gestão de Investimentos. O cartão nacional de saúde: instrumento para um novo modelo de atenção. *Rev Saúde Pub* 2000; 34 (5): 561-4.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.171, de 19 de maio de 2011. Altera a denominação Comunicação de Internação Hospitalar (CIH) para Comunicação de Informação Hospitalar e Ambulatorial (CIHA). Diário Oficial da União.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Diário Oficial da União.

Camargo AL, Cardoso Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006 Feb; 62 (2):143-9.
Campos, GWS; Onocko-Campos RT, Del Barrio LR. Políticas e práticas em saúde mental: as evidências em questão. *Ciênc. saúde coletiva*. 2013, vol.18, n.10, pp. 2797-2805.

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

Cano FG. Eventos adversos a medicamentos no ambiente hospitalar. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado em Saúde Pública]-Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fiocruz; 2011.

Carrasco-Garrido P, de Andrés LA, Barrera VH, de Miguel GA, Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res*. 2010 Oct 13; 10:287.

CDC, U.S. Department of Health and Human Services National Center for Injury Prevention and Control, 2015. Unintentional and Undetermined Poisoning Deaths ---11 States, 1990—2001. Disponível em <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5311a2.htm> (acesso em 17 de janeiro de 2015).

Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care. Glossary of terms related to patient and medication safety. 2005. Disponível em <http://www.bvs.org.ar/pdf/seguridadpaciente.pdf> (acessado em 2 de julho de 2012)

Cooke A (ed.). *Understanding Psychosis and Schizophrenia*. 2014. British Psychological Society. Disponível em <http://www.bps.org.uk>. (Acesso em 21 de janeiro de 2015)

Cox AR, Anton C, Goh CH, Easter M, Langford NJ, Ferner RE. Adverse drug reactions in patients admitted to hospital identified by discharge ICD-10 codes and by spontaneous reports. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Sep; 52 (3) :337-9.

Dormann, H., Criegee-Rieck, M., Neubert, A., Egger, T., Geise, A., Krebs, S. (2003). Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission : Dimensions and consequences of a dilemma. *Drug Safety*, 26(5), 353-362.

Drösler S, Romano P, Wei L. Health care quality indicators project: patient safety indicators report 2009. OECD health working papers no. 47.

Edwards IR. The future of pharmacovigilance: a personal view. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Feb; 64 (2):173-81.

Escosteguy CC, Portela MC, Medronho RA, Vasconcellos MTL. AIH versus prontuário médico no estudo do risco de óbito hospitalar no infarto agudo do miocárdio no Município do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 21(4):1065-1076, jul-ago, 2005.

Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH: Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother* 2005, 39:1161-8.

Figueiras A, Herdeiro MT, Polónia J, Gestal-Otero JJ. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Sep 6; 296 (9):1086-93.

Giordani F, Rozenfeld S, Martins M. Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014 Dec 13;15:71.

Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition). IHI Innovation Series white paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2009. Disponível em: <http://www.IHI.org>.

Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Haegg S (2012) Percentage of Patients with Preventable Adverse Drug Reactions and Preventability of Adverse Drug Reactions – A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 7(3): e33236

Haraki CAC, Gotlieb SLD. Confiabilidade do Sistema de Informações sobre Mortalidade em município do sul do Estado de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol.* 2008;8(1):19–24.

Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.cochrane-handbook.org (acessado em 9 de setembro de 2012).

Hodgkinson MR, Dirnbauer NJ, Larmour I. Identification of Adverse Drug Reactions Using the ICD-10 Australian Modification Clinical Coding. *Journal of Pharmacy Practice and Research* Volume 39, No. 1, 2009

Hohl CM, Karpov A, Reddekopp L, Stausberg J. ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data: a systematic review, *JAMIA* 2013.

Hougland P, Xu W, Pickard S, Masheter C, Williams SD. Performance of International Classification Of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification codes as an adverse drug event surveillance system. *Med Care.* 2006 Jul; 44 (7) :629-36.

Hug BL, Keohane C, Seger DL, Yoon C, Bates DW. The costs of adverse drug events in community hospitals. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2012 Mar; 38 (3) :120-6.

Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, (2001). Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *British Journal of Clinical Pharmacology* 52: 77–83.

Institute of Medicine (IOM). *Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series.* Washington, DC: National Academy Press, 2006.

Institute of Medicine (IOM). *To Err Is Human: Building a Safer Health System- Report brief.* Washington, DC: National Academy Press, 1999.

Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, Moher D, Consort Group. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the Consort statement. *Ann Intern Med.* 2004 Nov 16; 141 (10) :781-8.

Jorge MHP de M, Laurenti R, Gotlieb SLD. Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência de implantação do SIM e do SINASC. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2007;12(3):643–54.

Kane-Gill SL, Van Den Bos J, Handler SM. Adverse drug reactions in hospital and ambulatory care settings identified using a large administrative database. *Ann Pharmacother*. 2010 Jun; 44 (6):983-93. PubMed PMID:20442350.

Kaushal , Shojania KG, Bates DW. Effects of Computerized Physician Order Entry and Clinical Decision Support Systems on Medication Safety: A Systematic Review *Arch Intern Med*, vol 163, june 23, 2003.

Koizumi IK. Estimativa da prevalência da hepatite C, no município de São Paulo, 2003 a 2008, usando o método de captura-recaptura. São Paulo. Dissertação [Mestrado em Saúde Pública]-Faculdade de Saúde Pública, USP; 2010.

Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008 Jul;42(7):1017-25. doi: 10.1345/aph.1L037. Epub 2008 Jul 1.

Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, Gertz BJ. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation*. 2001 Nov 6; 104 (19): 2280-8.

Kvasz M, Allen IE, Gordon MJ, Ro EY, Estok R, Olkin I, Ross SD. Adverse drug reactions in hospitalized patients: a critique of a metaanalysis. *MedGenMed*, 2000 Abril 27;2(2):E3

Laurenti R, Jorge MHP de M, Gotlieb SLD. Informação em mortalidade: o uso das regras internacionais para a seleção da causa básica. *Rev Bras Epidemiol*. 2009;12(2):195–203.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998 Apr 15; 279 (15) :1200-5.

Leendertse AJ, Visser D, Egberts AC, van den Bemt PM. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf*, 2010;33:233–244.

Lessing C, Schmitz A, Albers B, Schrappe M: Impact of sample size on variation of adverse events and preventable adverse events: systematic review on epidemiology and contributing factors. *Qual Saf Health Care* 2010, 19(6):e24.

Lisby M, Nielsen LP, Brock B, Mainz J. How are medication errors defined? A systematic literature review of definitions and characteristics. *Int J Qual Health Care*. 2010 Dec; 22 (6): 507-18.

Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. *Chronic Dis Can*. 1998; 19 (4): 170-6.

Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A: Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *DrugSaf* 2009, 32:19-31.

Lugardon S, Desboeuf K, Fernet P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Using a capture-recapture method to assess the frequency of adverse drug reactions in a French university hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Aug;62(2):225-31.

Machado JP. O arranjo público-privado no Brasil e a qualidade da assistência hospitalar em São Paulo e no Rio Grande do Sul. Tese [Doutorado em Ciências] – Escola Nacional de Saúde Pública, Fiocruz; 2014.

Manias E. Detection of medication-related problems in hospital practice: a review. *Br J Clin Pharmacol*, 2013;76:7–20.

Matos, GC, Rozenfeld S. Avaliação do uso de albumina humana em hospital do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2005, 21, 4: 1224-1233.

Melo ECP, Travassos C, Carvalho MS. Qualidade dos dados sobre óbitos por infarto agudo do miocárdio, Rio de Janeiro. *Rev. Saúde Pública* 38(3): 385-391, 2004.

Miguel A, Azevedo LF, Araujo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012; 2: 1139–1154.

Miguel A, Azevedo LF, Lopes F, Freitas A, Pereira AC. Methodologies for the detection of adverse drug reactions: comparison of hospital databases, chart review and spontaneous reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22:98–102.

Miguel A, Bernardo M, Freitas A, Lopes F, Azevedo L, Pereira AC. Detection of adverse drug reactions using hospital databases-a nationwide study in Portugal. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Aug; 22 (8):907-13.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG: PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009, 6:e1000097

Molokhia M, Tanna S, Bell D: Improving reporting of adverse drug reactions: Systematic review. *ClinEpidemiol* 2009, 1:75-92.

Moreira ML. Cobertura e utilização de serviços de saúde suplementar no estado de São Paulo. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] - Escola Nacional de Saúde Pública, Fiocruz, 2004.

Moreira ML. Readmissões no Sistema de Serviços Hospitalares no Brasil, São Paulo. Tese [Doutorado em Ciências] - Faculdade de Medicina, USP; 2010.

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

Mota, DM; Melo, JRR; Freitas, DRC; Machado, M. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década. *Ciência & Saúde Coletiva*, 17 (1):61-70, 2012.

Motta DM, Silva MGC, Sudo EC, Ortún V. Uso racional de medicamentos: uma abordagem econômica para tomada de decisões. *Ciênc. saúde coletiva* v.13 supl.0 Rio de Janeiro abr. 2008.

Moura L, Prestes IV, Duncan BB, Schmidt MI. Construção de base de dados nacional de pacientes em tratamento dialítico no sistema único de saúde 2000-2012. *Epidemiol. Serv.Saúde*, Brasília, 23 (2):227-238, abr-jun 2014.

Murray MD, Callahan CM. Improving medication use for older adults: an integrated research agenda. *Ann Intern Med.* 2003 Sep 2; 139 (5 Pt 2) :425-9.

Norén GN, Edwards IR: Modern methods of pharmacovigilance: detecting adverse effects of drugs. *Clin Med* 2009, 9:486-9.

OMS. Organização Mundial da Saúde, 2000. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, Décima Revisão. Editora USP: São Paulo.

Onocko-Campos, Rosana Teresa. A Gestão Autônoma da Medicação: uma intervenção analisadora de serviços em saúde mental. *Ciênc. saúde coletiva* [online]. 2013, vol.18, n.10, pp. 2889-2898.

OPAS. Aliança mundial para segurança do paciente. Boletim informativo da OMS para segurança do paciente. Disponível em http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=931&Itemid=0 (acessado em 23 de outubro de 2014).

Otero MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp* 2000; 24: 258-66.

Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras Reações adversas a medicamentos em idosos: como prevêê-las? *Einstein.* 2007; 5(3):246-251.

Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, Majeed A. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol.* 2007 Sep 25; 7:9.

Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. [Drug adverse reactions leading to hospital admission]. *Rev Assoc Med Bras.* 2002 Jul-Sep; 48 (3): 237-41.

Pharmacovigilance And Drug Safety For The UK And Europe [homepage na internet]. Three Examples Of Pharmacovigilance For ‘Long Latency’ Adverse Reactions [acesso em 27 de mar 2012]. Disponível em: <http://www.pharmacovigilance.org.uk/tag/adverse-reactions/>.

Pinheiro RS, Silva JR, Lima CR, Coeli CM. Cobertura da Comunicação de Informação Hospitalar e Ambulatorial (CIHA) utilizando os partos registrados no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos, Brasil, 2006 a 2009.. *Cad Saude Publica*. 2012 May; 28 (5): 991-7.

Pinto CAD. Assistência e informação sobre óbitos por AVC em Cachoeiras de Macacú: avaliação sob o enfoque da qualidade. Dissertação [Mestrado em Saúde Pública]-Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fiocruz; 2013.

Portela MC, Schramm JMA, Pepe VLE, Noronha MF, Pinto CAM, Cianeli MP. Algoritmo para a composição de dados por internação a partir do sistema de informações hospitalares do sistema único de saúde (SIH/SUS). *Cad. Saúde Públ.* 1997, 13(4):771-774, out-dez, 1997.

Rissato MAR, Romano-Lieber NS, Lieber RR. Terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 24(9):1965-1975, set, 2008.

Rojas SGS, Morales MEP, Lopez SGM, Pastrama LIC. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revision sistem_atica de 2000–2011. *RevMex Cienc Farm*, 2012;43:19–35.

Roque KE, Melo ECP. Adaptação dos critérios de avaliação de eventos adversos a medicamentos para uso em um hospital público no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(4):607-19.

Rozenfeld S, Giordani F, Chaves S Eventos adversos a medicamentos em hospital terciário: estudo piloto com rastreadores. *Rev Saúde Pública*, 2013; 47: 1102–1111.

Rozenfeld S. Agravos provocados por medicamentos em hospitais do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Ver Saúde Pública* 2007; 41 (1): 108-15.

Rozich, C Haraden, R Resar: Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *J QualSaf Health Care* 2003, 12:194–200.

Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, et al. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care* 2003;15:49–59.

Santos DB, Coelho HL. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Sep; 15 (9) :635-40.

Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, May DW. Adverse drug reaction deaths reported in united States vital statistics, 1999-2006. *Ann Pharmacother.* 2012 Feb;46(2):169-75.

Silva IG. SIHSUS como fonte para o estudo de morbi-mortalidade por medicamentos no estado do rio de janeiro de 1999 a 2007. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Saúde Coletiva]-Instituto de Medicina Social, UFRJ; 2009.

Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, et al. Adverse Drug Reactions in Children. A Systematic Review. *PLoS ONE* 2012;7(3):e24061. doi:10.1371/journal.pone.0024061.

Soares DFPP, MBA Barros DFPP. Fatores associados ao risco de internação por acidentes de trânsito no Município de Maringá-PR. *Rev Bras Epidemiol* 2006; 9(2): 193-205.

Soares GP, Brum JD, Oliveira GMM de, Klein CH, Silva NA de S e. Mortalidade por todas as causas e por doenças cardiovasculares em três estados do Brasil, 1980 a 2006. *Rev Panam Salud Publica.* 2010;28(4):258–66.

Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res.* 2011 May 29; 11:134.

Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC Health Serv Res.* 2014 Mar 13;14:125.

Steinman MA, Handler SM, Gurwitz JH, Schiff GD, Covinsky KE. Beyond the prescription: medication monitoring and adverse drug events in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Aug; 59 (8) :1513-20.

Strom B L. What is Pharmacoepidemiology? In: Strom BL, Kimmel SE. *Textbook of pharmacoepidemiology.* 2006 p. 3-12, England: John Wiley & Sons Ltd.

Teixeira CLS, Klein CH, Bloch KV, Coeli CM. Reclassificação dos grupos de causas prováveis dos óbitos de causa mal definida, com base nas autorizações de internação hospitalar no sistema único de saúde, estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 22 (6):1315-1324, jun, 2006.

Tognoni G, Laporte, J R. Estudo de Utilização de Medicamentos e de Farmacovigilância. In: Laport JR, Tognoni G, Rozenfeld S. *Epidemiologia do Medicamento*. 1989 p. 43-55, Rio de Janeiro: Abrasco/Hucitec.

Travassos C. Curso online: Introdução à investigação sobre segurança do paciente/doente - Sessão 1: Segurança do Paciente/Doente, o que é? In: Organização Mundial de Saúde [homepage na internet]. [acesso em 18 mar 2012]. Disponível em: http://www.who.int/patientsafety/research/online_course_portuguese/es/index.html.

USA. U.S Department of Health and Human Services Food and Drug administration. ddGuidance for Clinical Investigators, Sponsors, and IRBs Adverse Event Reporting to IRBs — Improving Human Subject Protection, 2009.

Vallano Ferraz A, Agustí Escasany A, Pedrós Xolvi C, Arnau de Bolós JM. [Systematic review of studies assessing the cost of adverse drug reactions]. *Gac Sanit*. 2012 May-Jun; 26 (3): 277-83. PubMed PMID:22152925.

Varallo, Fabiana Rossi; Capucho, Helaine Carneiro; da Silva Planeta, Cleopatra; de Carvalho Mastroianni, Patricia. Possible adverse drug events leading to hospital admission in a Brazilian teaching hospital. *Clinics*;69(3): 163-167,2014.

Viacava, F; Dachs N; Travassos, C. Os inquéritos domiciliares e o Sistema Nacional de Informações em Saúde. *Ciênc. Saúde coletiva* v.11 n.4 Rio de Janeiro out./dez. 2006.

Waller P, Shaw M, Ho D, Shakir S, Ebrahim S. Hospital admissions for 'drug-induced' disorders in England: a study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Feb; 59 (2) :213-9.

Waller P. Basic concepts. In: Waller P. *An Introduction to Pharmacovigilance*. 2011 p. 43-55. England: John Wiley & Sons.

Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Apr; 65 (4): 573-9. PubMed PMID:18070216; PubMed Central PMCID: PMC2291376.

World Health Organization (WHO). The conceptual framework for the international classification for patient. 2009. ICPS. Available at: http://www.who-icps.org/icps_technical_report_en.pdf (accessed 24 November 2012).

Wu C. Adverse drug reactions in the emergency department population in Ontario: analysis of national ambulatory care reporting system and discharge abstract database 2003 – 2007. Dissertation [Master of Science] - University of Toronto, 2009.

Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, Majeed A. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med*. 2010 Jun; 103 (6):239-50.

ANEXOS

Anexo 1 - Protocolo da revisão sistemática sobre EAM ocorridos durante hospitalização

Objetivo:

Avaliar estudos de ocorrência de EAM em hospitais para determinar a frequência dos eventos e suas principais características, assim como as definições e as técnicas empregadas para a sua identificação.

Critério de inclusão de estudos:

Estudos que analisaram a ocorrência de EAM (durante a hospitalização) em hospitais gerais.

Desenho de estudo - sem restrição do tipo de desenho do estudo.

Definição do desfecho (EAM): dano causado pelo uso de medicamentos com objetivo terapêutico.

Participantes - pacientes adultos internados em hospitais gerais. Serão incluídos estudos que analisaram pacientes pediátricos e obstétricos, e que apresentaram dados de frequência de EAM estratificados por esses fatores.

Critérios de exclusão:

Estudos que identificaram os eventos, apenas, por meio de notificação voluntária;

Estudos que identificaram os eventos, apenas, por meio de bases de dados administrativas;
Estudos que avaliaram, apenas, os eventos que levaram à admissão hospitalar ou que ocorreram após a alta;
Estudos que abordaram, apenas, eventos graves, com sequelas ou fatais;
Estudos que avaliaram, apenas, erros de medicação, sem avaliação de danos;
Estudos que avaliaram eventos associados a fármacos, órgãos ou sistemas específicos;
Estudos que avaliaram eventos ocorridos em hospitais ou clínicas de especialidades, ambulatórios, unidades de terapia intensiva, emergências, na comunidade, e em instituições de longa permanência.

Serão acrescentados, aos critérios acima, aspectos estudados que não trazem informações de interesse para o projeto: estudos de utilização de medicamentos ou de atenção farmacêutica (identificação de PRMs); artigos com apresentação de programas para aprimoramento de sistemas de detecção de EAM. Estudos com enfoque exclusivo nos aspectos descritos serão excluídos. Além disso, serão excluídos estudos com dados de prevalência em sub amostras de estudos já incluídos na revisão.

Estratégia de busca e seleção dos artigos:

A identificação (elaboração e execução da estratégia de busca) e a seleção de artigos (análise dos títulos, resumos e texto completo) serão realizadas simultaneamente por duas pesquisadoras e as discordâncias resolvidas por consenso e arbitradas por uma terceira pesquisadora. Serão construídas estratégias de buscas para as seguintes bases de dados: Medline, Embase e Lilacs. Além disso, será realizada busca manual nas referências bibliográficas dos artigos selecionados, empregando os mesmos critérios de inclusão/exclusão.

Avaliação da qualidade:

Os textos selecionados serão avaliados quanto à pertinência e à qualidade. Inicialmente foram analisadas três escalas para subsidiar essa etapa: as escalas apresentadas por Downs e Black (1998), a Newcastle Ottawa (Ottawa Hospital research Institute, 2011) e a de Loney et al. (2000). Optou-se pelo uso da escala apresentada por Loney et al. (2000), intitulada *Critical Appraisal of the Health Research Literature: Prevalence or Incidence of a Health Problem*, por ela ter critérios específicos para estudos de prevalência e incidência (Quadro 1). A escala foi adaptada às características dos estudos analisados, conforme apresentado no Quadro 2. A etapa de avaliação dos estudos será realizada simultaneamente por duas pesquisadoras e as discordâncias que eventualmente levem a uma exclusão tardia, embora esse não seja o objetivo, serão arbitradas por uma terceira pesquisadora.

Quadro1- Escala apresentada no artigo de Loney et al. (1998)

Guidelines for critically appraising studies of prevalence or incidence of a health problem
<p>A. ARE THE STUDY METHODS VALID?</p> <ol style="list-style-type: none">1. Are the study design and sampling method appropriate for the research question?2. Is the sampling frame appropriate?3. Is the sample size adequate?4. Are objective, suitable and standard criteria used for measurement of the health outcome?5. Is the health outcome measured in an unbiased fashion?6. Is the response rate adequate? Are the refusers described? <p>B. WHAT IS THE INTERPRETATION OF THE RESULTS?</p> <ol style="list-style-type: none">7. Are the estimates of prevalence or incidence given with confidence intervals and in detail by subgroup, if appropriate? <p>C. WHAT IS THE APPLICABILITY OF THE RESULTS?</p> <ol style="list-style-type: none">8. Are the study subjects and the setting described in detail and similar to those of interest to you?

Quadro 2- Critérios para avaliação da qualidade dos artigos (adaptada da escala de Loney et al., 1998)

1. O desenho e o método amostral/definição da população de estudo são apropriados à pergunta do estudo?
<p>O objetivo do estudo está claro?</p> <p>É possível distinguir se o estudo é prospectivo ou retrospectivo?</p> <p>Os subgrupos de pacientes excluídos/incluídos são explicitados?</p>
2. A forma como são selecionados os pacientes é apropriada?
<p>Apresenta o modo como são selecionados os participantes do estudo?</p> <p>Os critérios para o cálculo da amostra estão explicitados?</p>
3. Os critérios usados na mensuração dos desfechos são objetivos, adequados e padronizados?
<p>O desfecho está claramente definido?</p> <p>O estudo distingue EAM de RAM?</p>
4. São empreendidos esforços para evitar viés na mensuração do desfecho?
<p>O perfil da equipe de avaliação é definido?</p> <p>Os avaliadores foram treinados?</p> <p>Houve padronização dos procedimentos?</p>
5. São descritas as perdas de seguimento ou as recusas em participar do estudo?
6. As estimativas da incidência/prevalência dos estudos são apresentadas com intervalo de confiança e os subgrupos, se for o caso?
7. Os hospitais são descritos detalhadamente e são similares aos de interesse do estudo?
8. É possível identificar o perfil do(s) hospital(is) estudado(s)?

Coleta de dados:

A coleta de dados dos estudos será realizada simultaneamente por duas pesquisadoras e as discordâncias resolvidas por consenso e arbitradas por uma terceira pesquisadora. Para a coleta serão utilizados dois instrumentos, uma grade no programa Excell para os dados qualitativos e um formulário para os dados quantitativos, utilizando-se o programa Epidata versão 3.0.

Análises de subgrupos:

Os subgrupos considerados serão relacionados ao número e ao tipo de técnicas de detecção dos EAM e à gravidade do evento.

Quanto ao número de técnicas utilizadas para a detecção do evento, serão relacionados estudos que utilizaram apenas um método de detecção e estudos que associaram vários métodos. Pretende-se avaliar as características da técnica de detecção de EAM, ou seja, se foi utilizado monitoramento

prospectivo, monitoramento retrospectivo ou notificação voluntária agregada à medida de estímulo. Buscar-se-á realizar uma análise de subgrupo referente aos eventos graves ou fatais para possibilitar a estimativa do percentual da gravidade, dentro da mesma população e formas de detecção de eventos.

Análise de sensibilidade

Análises de sensibilidade serão realizadas, caso seja viável o cálculo de uma medida sumária da frequência de EAM. Tais análises deverão levar em consideração as seguintes informações dos estudos: desenho de estudo, técnica de identificação do EAM e tamanho da população estudada.

Anexo 2 – Revisão Sistemática de estudos sobre a ocorrência de EAM durante hospitalização

A. C. M. Martins*† M Sc, F. Giordani‡ PhD and S. Rozenfeld† PhD Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2014 Volume 39, Issue 6, pages 609–620, December 2014.

A. C. M. Martins*† M Sc, F. Giordani‡ PhD and S. Rozenfeld† PhD

*National Regulatory Agency for Private Health Insurance/Agência Nacional de Saude Suplementar, Rio de Janeiro, RJ, Brasil,

†National School of Public

Health/Escola Nacional de Saude Publica Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil and

‡College of Pharmacy, Fluminense Federal

University/Universidade Federal Fluminense, Niteroi, RJ, Brasil

Received 28 March 2014, Accepted 12 August 2014

Keywords: adverse drug event, adverse drug reaction, drug-related effects, hospital, inpatient, meta-analysis, pharmacoepidemiology, safety, systematic review

SUMMARY

What is known and objective: Studies in a number of countries have shown that adverse drug events (ADE) occur frequently among hospital inpatients. The objective of this study was to conduct a systematic review of observational studies of the frequency of ADE in adult inpatients and to examine factors associated with observed heterogeneity in the reported results. **Methods:** The systematic review included observational studies, which identified and analysed ADE during hospitalization of adult inpatients. The literature search was conducted on MEDLINE, Embase, Lilacs and Google Scholar (January of 2000 to June of 2013). Article selection, quality assessment and information extraction were performed by two of the authors, working independently. Using the random effects model, the proportion of patients with adverse events was used as an outcome measure. Proportion was estimated for subgroups based on event identification method: stimulated reporting (SR), retrospective monitoring (RM) and prospective monitoring (PM). For the latter group, meta-regression was used to identify sources of heterogeneity in the estimates. **Results and discussion:** Twenty-eight articles from the 7550 identified met our inclusion criteria. The articles were heterogeneous in terms of quality, outcome definition and event identification method and in the corresponding descriptions. Of the 28 articles selected, 25 were included in the corresponding quantitative summary: four used SR, six RM and 15 PM, returning incidences of 2.3% (CI 95%: 1.6–4.5), 8.7% (CI 95%: 4.8–15.3) and 21.3% (CI 95%: 15.7–28.3), respectively, and 12 greater than 95%. There were other sources of heterogeneity, including the use of combined strategies within each subgroup. In the PM subgroup, using multivariate meta-regression model, no variables were found to associate with proportion. **What is new and conclusion:** Event frequency seems to associate with the event identification method. PM returned the highest estimates. This subgroup used a greater diversity of approaches for event identification and more diverse data sources. Improved recording of information on the event identification method, the characteristics of the events and the conduct of the study would enable more reliable and precise estimates of the frequency of ADE among hospital inpatients.

Anexo 3 - Estratégia de busca de artigos da Revisão Sistemática de estudos sobre a ocorrência de EAM durante hospitalização

Base de dados	Estratégia de busca
Medline	<p>((("hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "inpatients"[MeSH Terms] OR "pharmacy service, hospital"[MeSH Terms] OR "hospital units"[MeSH Terms] OR "medication systems, hospital"[MeSH Terms] OR "hospitals, veterans"[MeSH Terms] OR hospital*"[Title/Abstract] OR "inpatient*"[Title/Abstract] OR "hospitals"[All Fields] OR hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[All Fields] OR "inpatients"[All Fields] OR ("pharmacy"[All Fields] AND "service"[All Fields] AND "hospital"[All Fields]) OR "hospital pharmacy service"[All Fields] OR ("pharmacy"[All Fields] AND "service"[All Fields] AND "hospital"[All Fields]) OR "pharmacy service, hospital"[All Fields])) AND (("adverse drug reaction reporting systems"[MeSH Terms] OR "drug therapy/adverse effects"[MeSH Terms] OR "pharmaceutical preparations/adverse effects"[MeSH Terms] OR "adverse"[All Fields] AND "drug"[All Fields] AND "reaction"[All Fields] AND "reporting"[All Fields] AND "systems"[All Fields]) OR "adverse drug reaction reporting systems"[All Fields] OR "medication systems, hospital"[All Fields] OR "medication systems, hospital"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "systems"[All Fields] AND "hospital"[All Fields]) OR "hospital medication systems"[All Fields] OR ("medication"[All Fields] AND "systems"[All Fields] AND "hospital"[All Fields]))) NOT (Child OR children OR pediatric OR emergency))))</p> <p>Exclusion (limits): Editorial, Letter, Review, Case Reports Limits: Humans.</p>
Embase	<p>[('hospital patient'/exp OR 'hospital'/exp OR 'hospitalization'/exp AND [embase]) AND ('adverse drug reaction'/exp OR 'drug surveillance program'/exp OR 'drug monitoring'/exp) NOT (pediatric OR 'children'/exp) AND(2000-2012/py) AND ('human'/de AND ('article'/it OR 'article in press'/it) OR ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'erratum'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) AND (2000-2013)/py]</p>
Lilacs	<p>Words: adverse drug reaction, adverse drug events, adverse effects, hospital, hospitalization, inpatient. DECS: Hospitalization, Inpatients, Adverse Drug Reaction Reporting, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions Systems.</p>

Anexo 4 - Estratégia de busca de estudos que utilizaram bases de dados administrativas

Fontes de Pesquisa	Regras de busca (sintaxe)
Medline	<pre> ((((("adverse drug reaction reporting systems"[MeSH Terms] OR "drug therapy/adverse effects"[MeSH Terms] OR "pharmaceutical preparations/adverse effects"[MeSH Terms])) AND ((((("hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals, veterans"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "inpatients"[MeSH Terms] OR "pharmacy service, hospital"[MeSH Terms] OR "hospital units"[MeSH Terms] OR "medication systems, hospital"[MeSH Terms])) OR (("hospital*"[Title/Abstract] OR "inpatient*"[Title/Abstract]))) NOT ("child"[Title] OR children[Title] OR "pediatric"[Title] OR "emergency"[Title])) AND Humans[Mesh] NOT ((((((("adverse drug reaction reporting systems"[MeSH Terms] OR "drug therapy/adverse effects"[MeSH Terms] OR "pharmaceutical preparations/adverse effects"[MeSH Terms])) AND (((("hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals, veterans"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "inpatients"[MeSH Terms] OR "pharmacy service, hospital"[MeSH Terms] OR "hospital units"[MeSH Terms] OR "medication systems, hospital"[MeSH Terms])) OR (("hospital*"[Title/Abstract] OR "inpatient*"[Title/Abstract]))) NOT ("child"[Title] OR children[Title] OR "pediatric"[Title] OR "emergency"[Title])) AND (Humans[Mesh] AND (Humans[Mesh] AND (Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp] OR Review[ptyp] OR Case Reports[ptyp]) AND AND ((ICD OR coded diagnoses OR routine hospital data OR Coded routine data OR administrative data)) OR (("International Classification of Diseases"[Mesh]) OR "Medical Record Administrators"[Mesh:noxp])))) </pre>
Lilacs	<pre> ("eventos adversos a medicamentos" OR "reações adversas a medicamento" OR "efeitos adversos a medicamentos" OR "segurança do paciente") AND (CID10 OR CID OR "classificação internacional de doenças") </pre>

Anexo 5 – Análise dos códigos Dúvida

No processo de tomada de decisão em relação aos códigos Dúvida, foram realizadas consultas a três especialistas por e-mail e em reuniões presenciais:

- A. Consulta em relação aos códigos do grupamento 074 - Complicações com a anestesia durante o trabalho de parto:

0 74 – Código referente ao agrupamento de complicações de anestesia durante o trabalho de parto e o parto

074.1- Tontura e instabilidade

074.5 - Cefaleia pós-anestesia raquidiana e peridural, durante o trabalho de parto e parto

074.8 - Outras complicações de anestesia durante o trabalho de parto e parto

074.9 - Complicações de anestesia durante o trabalho de parto e parto, não especificadas. Esses códigos não foram incluídos em nenhum estudo analisado, mas incluídos na lista de dúvidas para serem avaliados quanto sua pertinência uma vez que são semelhantes aos códigos (074.2, 074.3, 074.4, 074.6), incluídos por Stausberg e Hasford (2011). Foi realizada consulta a pesquisador com publicações relevantes sobre utilização de códigos CID-10 para identificação de eventos adversos. No e-mail foi perguntado sobre os motivos da não inclusão dos códigos em seus trabalhos publicados. Com base na resposta eles foram excluídos.

Resposta do pesquisador:

“074.0, 074.1, 074.5 and 074.7 as mechanical complications of anesthesia. Those codes indicate an adverse event but not an adverse drug event. This interpretation might be questionable. 074.8 and 074.9 might indicate an adverse drug event or another adverse event.”

- B. Consulta em relação aos códigos referentes a complicações dermatológicas:

L27. 8 - Dermatite devida a outras substâncias de uso interno

L27.9 - Dermatite devida a substância não especificada de uso interno

Foi realizada consulta à dermatologista com reconhecida experiência na área. Decidiu-se manter os códigos na área de dermatologia por proximidade destes com outros já incluídos na lista.

C. Consulta em relação aos códigos pertencentes ao agrupamento sinais e sintomas e achados anormais de exames clínicos e de laboratório não classificados em outra parte.

R78.1 - Presença de opiáceos no sangue

R78.4 - Presença de outras drogas com potencial de causar dependência no sangue

R78.5 - Presença de droga psicotrópica no sangue

R78.6 - Presença de agente esteróide no sangue

R78.8 - Presença de outras substâncias especificadas normalmente não encontradas no sangue

R82.5 - Níveis urinários elevados de drogas, medicamentos e substâncias biológicas

Foi realizada consulta a especialista em codificação. Decidiu-se excluir os códigos, pois estão compreendidos no capítulo de sinais e sintomas e achados anormais de exames clínicos e de laboratório não classificados em outra parte (R00-R99) e são mal definidos em relação à questão da causa básica ou do agente produtor de lesão. Dessa forma, esses códigos não podem ser agregados aos outros de EAM, tendo no máximo alguma utilidade se vistos separadamente. Os códigos foram excluídos da lista dos códigos selecionados.