

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

PAULA GABRIELA DOS SANTOS BARRETO

**VALIDAÇÃO DO INSTRUMENTO MARTINBIANCHO PARA PREVISÃO DE
EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AO USO DE MEDICAMENTOS EM UMA
UNIDADE DE INFECTOLOGIA**

Rio de Janeiro

2022

PAULA GABRIELA DOS SANTOS BARRETO

**VALIDAÇÃO DO INSTRUMENTO MARTINBIANCHO PARA PREVISÃO DE
EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AO USO DE MEDICAMENTOS EM UMA
UNIDADE DE INFECTOLOGIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil

Rio de Janeiro

2022

Barreto, Paula Gabriela dos Santos.

Validação do instrumento Martinbiancho para previsão de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos em uma unidade de infectologia / Paula Gabriela dos Santos Barreto. - Rio de Janeiro, 2022.

87 f.; il.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2022.

Orientador: Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Serviço de farmácia clínica. 2. Previsão. 3. Efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos. 4. Erros de medicação. 5. Escore de risco. I. Título.

PAULA GABRIELA DOS SANTOS BARRETO

**VALIDAÇÃO DO INSTRUMENTO MARTINBIANCHO PARA PREVISÃO DE
EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AO USO DE MEDICAMENTOS EM UMA
UNIDADE DE INFECTOLOGIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil

Aprovada em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Dr.^a Graciele Oroski Paes (Presidente)
UFRJ

Dr. Alejandro Marcel Hasslocher Moreno (Membro)
INI/FIOCRUZ

Dr.^a Mayara da Costa Chambela (Membro)
UNISUAM

Dr. Rodrigo Teixeira Amâncio da Silva (Suplente)
FTESM

Dedicado aos meus avós EHUD (*in memoriam*) e IVALDO (*in memoriam*), por todo o amor e aprendizado oferecido a mim.

Agradecimentos

À Deus por me dar forças para seguir em frente, por me guiar em todos os aspectos da minha vida e por colocar pessoas especiais em meu caminho.

Ao meu pai Paulo e minha mãe Inalda, que sempre me apoiam em absolutamente tudo e não me deixam desistir. Sou grata por tudo que fazem por mim. Guilherme e Rafaela, agradeço pela companhia, distrações, carinho e pelo cuidado que vocês tem comigo. Eric, obrigada por repetir constantemente que daria certo. À minha sobrinha Nicole, que me faz acreditar que alcancei um dos meus objetivos de vida. Sempre quis ser uma boa inspiração para alguém. Escutar de uma criança a frase “quero ser como a Paula”, me causa a sensação de que estou colocando no coração de um mini ser humano a importância da educação. Amo vocês.

Ao meu orientador Prof. Dr. Pedro Emmanuel Brasil, obrigada pela dedicação, paciência, incentivo e por não me deixar desistir quando o meu mundo virou de ponta-cabeça. Agradeço por ter sido meu equilíbrio, me acalmando nos momentos de agitação e me estimulando quando necessário. Obrigada por ter acreditado em mim.

Aos meus companheiros de projeto, vocês são os melhores que eu poderia ter. Eduardo, você é um dos responsáveis por eu ter considerado o mestrado, foi quem não sossegou até eu falar “ok... eu vou fazer”. Obrigada por isso! André, Fernando, Renato e Vanessa, vocês foram essenciais. Obrigada pelas horas de trabalho em conjunto e por tornarem tudo mais leve.

Ao meu amigo Thiago, agradeço por me acompanhar nos sonhos acadêmicos durante os últimos 14 anos. Sou grata por cada mensagem enviada para saber como estavam as coisas.

À banca examinadora, obrigada pela contribuição a esse trabalho. Em especial, gostaria de agradecer a Professora Dra. Graciele Oroski, que me acompanhou durante toda essa caminhada. Obrigada por todos os conselhos.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Resumo

Introdução: A partir do incremento do uso de fármacos, houve um aumento no número de problemas relacionados ao uso de medicamentos e, como consequência, a atuação de farmacêuticos hospitalares precisou se reestruturar, surgindo a farmácia clínica como área de atuação especializada. Os eventos adversos a medicamentos (EAM) podem ocorrer devido a práticas inseguras no uso de medicamentos e são o tipo de eventos adversos evitáveis que mais causam danos nos sistemas de saúde. Identificá-los e preveni-los é de grande contribuição para o alcance da Terceira Meta Internacional de Segurança do Paciente e do Terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente. Inserir farmacêuticos clínicos nas equipes dos hospitais contribui para a promoção da segurança do uso de medicamentos. Porém, disponibilizar número suficiente de farmacêuticos para atender à carga de trabalho com qualidade e segurança é um desafio. Sendo assim, é necessário racionalizar o serviço de farmácia clínica para selecionar os pacientes mais críticos. Modelos de previsão de EAM podem contribuir para a seleção de pacientes a serem atendidos pela farmácia clínica.

Objetivos: validar e atualizar o instrumento de Martinbiancho (2011) de previsão de risco de EAM em pacientes portadores de doenças infecciosas. **Métodos:** Tratou-se de um estudo de segmento observacional com seleção sequencial dos pacientes portadores de doenças infecciosas, admitidos na enfermaria do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas. Aplicou-se aos indivíduos o modelo de previsão de EAM de Martinbiancho (2011), tendo como desfecho os incidentes de prescrição evitáveis por um farmacêutico clínico. A abordagem principal foi realizada através de modelos de equações generalizadas para medidas repetidas. Como medidas de desempenho, foram demonstradas medidas de calibração e discriminação. O modelo final foi definido utilizando o valor p da análise de variância do modelo e o menor valor de QIC. A comparação do modelo original com o modelo atualizado foi realizada a partir das medidas de desempenho como área sob a curva ROC, R^2 e índices de reclassificação de Melhoria da Discriminação Integrada e Índice de Reclassificação Líquida.

Resultados: 219 pacientes participaram do estudo. 79,25% dos participantes tiveram incidentes de prescrição na primeira semana de internação. 79,72% dos indivíduos deveriam ser acompanhados pela farmácia clínica pelo instrumento original. O desempenho do modelo original foi insatisfatório. Foi observado que os pacientes mudam sua classificação ao longo da internação, necessitando de reavaliações periódicas. A discriminação e a calibração do modelo atualizado foram moderadas (AUC geral 0,74). O NRI (0,17) indicou que o modelo atualizado nos entrega uma reclassificação mais adequada do que o modelo original. O IDI (0,02), indicou que existe um indicio de melhoria na discriminação do modelo atualizado em comparação com o modelo original. Uma calculadora para aplicação do modelo está disponível em <https://pedrobrasil.shinyapps.io/INDWELL/>. **Conclusão:** Foi possível realizar a atualização do instrumento de Martinbiancho para a população estudada. O desempenho do instrumento atualizado possui melhor calibração e discriminação.

Palavras-chave: Serviço de farmácia clínica. Previsão. Efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos. Avaliação de risco. Erros de medicação. Escore de risco.

Abstract

Introduction: From the increase in the use of drugs, there was an increase in the number of problems related to the use of drugs and, as a consequence, the performance of hospital pharmacists had to be restructured, with clinical pharmacy emerging as a specialized area of action. Adverse drug events (ADEs) can occur due to unsafe practices in drug use and are the type of preventable adverse events that cause the most damage to health systems. Identifying and preventing them is a major contribution to achieving the Third International Patient Safety Goal and the Third Global Patient Safety Challenge. Inserting clinical pharmacists into hospital teams contributes to promoting the safety of medication use. However, providing sufficient numbers of pharmacists to meet the workload with quality and safety is a challenge. Therefore, it is necessary to rationalize the clinical pharmacy service to select the most critical patients. EAM prediction models can contribute to the selection of patients to be served by the clinical pharmacy. **Objectives:** to validate and update Martinbiancho's (2011) instrument for predicting the risk of AMI in patients with infectious diseases. **Methods:** This was an observational segment study with sequential selection of patients with infectious diseases, admitted to the ward of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases. The Martinbiancho (2011) ADE prediction model was applied to individuals, having as an outcome the avoidable prescription incidents by a clinical pharmacist. The main approach was carried out through generalized equation models for repeated measures. As performance measures, calibration and discrimination measures were demonstrated. The final model was defined using the p-value of the model's analysis of variance and the lowest QIC value. Comparison of the original model with the updated model was performed based on performance measures such as area under the ROC curve, R² and Integrated Discrimination Improvement reclassification indices and Net Reclassification Index. **Results:** 219 patients participated in the study. 79.25% of the participants had prescription incidents in the first week of hospitalization. 79.72% of the individuals should be followed up by the clinical pharmacy using the original instrument. The performance of the original model was unsatisfactory. It was observed that patients change their classification during hospitalization, requiring periodic reassessments. The breakdown and calibration of the updated model were moderate (overall AUC 0.74). The NRI (0.17) indicated that the updated model gives us a more adequate reclassification than the original model. The IDI (0.02) indicated that there is an indication of improvement in the discrimination of the updated model compared to the original model. A calculator for applying the model is available at <https://pedrobrasil.shinyapps.io/INDWELL/>. **Conclusion:** It was possible to update the instrument of the Martinbiancho instrument for the population studied. Upgraded instrument performance has better calibration and discrimination.

Key words: Clinical pharmacy service. Forecasting. Drug-related side effects and adverse reactions. Risk assessment. Medication errors. Risk score.

Sumário

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 11 |
| 1.1 | Farmácia Clínica: Histórico | 11 |
| 1.2 | Farmácia Clínica na Segurança do Paciente | 13 |
| 1.3 | Benefícios do Farmacêutico clínico | 16 |
| 1.4 | Dificuldades da Farmácia Clínica | 18 |
| 1.5 | Modelos de previsão, decisão e farmácia clínica | 20 |
| 1.6 | Justificativa | 22 |
| 2 | OBJETIVO GERAL | 22 |
| 2.1 | Objetivos específicos | 22 |
| 3 | MÉTODOS ADICIONAIS | 23 |
| 3.1 | Participantes | 23 |
| 3.2 | Preditores | 23 |
| 3.3 | Coleta de dados | 24 |
| 3.4 | Plano de gestão e análise | 24 |
| 3.5 | Aspectos Ético | 25 |
| 4 | RESULTADO | 25 |
| 4.1 | Resultados Complementares | 25 |
| 5 | DISCUSSÃO | 32 |
| 6 | CONCLUSÃO | 33 |
| | Referências Bibliográficas | 35 |
| | APÊNDICE A – Fully independent validation and updating of a clinical pharmacy prioritizing risk score in an infectious disease hospital ward. | 41 |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Quadro 1 - Classificação dos Problemas Relacionados ao Uso de Medicamentos. | 17 |
| Quadro 2 - Proposta original de classificação de risco sugerida por Martinbiancho. | 23 |
| Gráfico 1 - Relação de indivíduos que possuíam ou não alguma comorbidade e experimentaram pelo menos um incidente versus indivíduos com ou sem comorbidades que não experimentaram nenhum incidente na primeira semana de internação..... | 26 |
| Gráfico 2 - Densidade de indivíduos que apresentaram incidentes de acordo com o escore de Martinbiancho..... | 26 |
| Gráfico 3 - Distribuição semanal de pacientes com incidentes e sem incidentes. | 27 |
| Gráfico 4 - Trajetórias individuais do escore de Martinbiancho com estratificação feita a partir do grupo de risco na internação. | 28 |
| Gráfico 5 - Trajetórias individuais do escore de Martinbiancho com estratificação feita a partir da presença ou ausência de incidentes. | 28 |
| Gráfico 6 - Médias do escore de Martinbiancho e intervalos de confiança da média ao longo das semanas com estratificação a partir do grupo de risco inicial. | 29 |
| Gráfico 7 - Médias do escore de Martinbiancho e intervalo de confiança da média ao longo das semanas com estratificação a partir da presença ou ausência de incidentes. | 29 |
| Gráfico 8 - Comparação de desempenho do instrumento categorizado (A) e não categorizado (B). | 30 |
| Tabela 1 - Estatísticas de reclassificação do modelo atualizado do INI sobre a pontuação original de Martinbiancho. | 31 |
| Figura 1 - Aplicativo para aplicação dos modelos original e atualizado. | 32 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATC: *Anatomic Therapeutic Chemical*

CIM: Centro de Informação sobre Medicamentos

D1: Primeiro dia de internação

D7: Sétimo dia de internação

EA: Eventos Adversos

EAM: Eventos Adversos a Medicamentos

ENEFC: Encontro Nacional de Educadores em Farmácia Clínica

FDA: *Food and Drug Administration*

Fiocruz: Fundação Oswaldo Cruz

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

IDI: Melhoria integrada da discriminação

INI: Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

ISMP: *Institute for Safe Medication Practices*

JCI: *Joint Commission International*

NRI: Melhoria de reclassificação líquida

NSP: Núcleo de Segurança do Paciente

OMS: Organização Mundial da Saúde

PRM: Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos

RAM: Reações Adversas a Medicamentos

Sinitox: Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

1 INTRODUÇÃO

1.1 Farmácia Clínica: Histórico

De acordo com o Conselho Federal de Farmácia (2013a), farmácia clínica é definida por “área da farmácia voltada à ciência e prática do uso racional de medicamentos, na qual os farmacêuticos prestam cuidado ao paciente, de forma a otimizar a farmacoterapia, promover saúde e bem-estar, e prevenir doenças”.

A partir da década de 1940, houve mudanças na atuação dos farmacêuticos hospitalares, como consequência do avanço da indústria farmacêutica, que aumentou o número de fármacos sintéticos disponíveis no mercado, resultando no aumento de PRM (STORPIRTIS *et al.*, 2007), definidos como problema derivado da farmacoterapia, que não trouxeram os efeitos desejados ou provocaram reações indesejadas (COMITÉ DE CONSENSO, 2002). Para contornar os novos desafios, a farmácia clínica foi pensada com o objetivo de acompanhar os pacientes em uso de medicamentos (STORPIRTIS *et al.*, 2007).

Acredita-se que o surgimento da farmácia clínica foi impulsionado principalmente por alunos da Universidade de Michigan, dentre eles David Burkholder, no início dos anos 1960. Anteriormente, a prática farmacêutica se concentrava na preparação e distribuição de medicamentos (MILLER, 1981). Ainda em 1960, foi criado o primeiro Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM), no Reino Unido. Dois anos depois, Burkholder implantou um CIM no Centro Médico da Universidade de Kentucky, nos Estados Unidos, com o objetivo de fornecer informações sobre medicamentos para médicos, enfermeiros e odontólogos. Desde então, diversas escolas desenvolveram programas de treinamentos para farmacêuticos clínicos (BRASIL, 2020). Os CIM possuíam diversos arquivos de artigos e as informações eram fornecidas através de ligações telefônicas. Com o avançar da tecnologia, CIM acabaram descontinuando suas atividades e as informações passaram a ser disseminadas gratuitamente através da internet ou pela consulta aos profissionais farmacêuticos clínicos presentes nos centros médicos e hospitais (CARTER, 2016).

Paralelamente ao que ocorria em nas Universidades de Michigan e de Kentucky, alunos e professores da faculdade de farmácia da Universidade de São Francisco, incomodados com o título de vendedores de medicamentos criaram o

movimento experimental denominado Farmácia Clínica, que tinha como objetivo aproximar o farmacêutico da equipe de saúde e dos pacientes, através da orientação sobre o uso de medicamentos (PEREIRA; FREITAS, 2008). Os primeiros relatos da atuação farmacêutica na esfera clínica narram a resolução de PRM, como erros de medicação, reações adversas, detecção de interações medicamentosas, incompatibilidades medicamentosas e doenças iatrogênicas (STORPIRTIS *et al.*, 2007).

Em 1975 a comissão denominada *Millis Commission*, liderada por John Millis, divulgou um relatório, onde dizia que a farmácia era uma profissão clínica em sua essência e recomendava que os farmacêuticos fossem treinados para prestar assistência direta ao paciente. Este relatório serviu como incentivo para a expansão do ensino sobre farmácia clínica nas faculdades durante a década de 1980 (CARTER, 2016). Em 1969, foi criada a primeira residência em farmácia clínica dos Estados Unidos, no Cincinnati Veterans Administration Hospital (STORPIRTIS *et al.*, 2007).

No Brasil, o movimento da farmácia clínica se destacou somente em 1979, quando o professor Dr. Tarcísio José Palhano implementou o primeiro serviço de farmácia clínica e o primeiro CIM do país na Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) (MÜLLER, 2018). Dois anos depois, a mesma universidade foi sede do I Seminário Brasileiro de Farmácia Clínica, contando com a participação de consultores de farmácia clínica norte americanos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA CLÍNICA, 2019). Em 1983 foi ministrado o I Curso Brasileiro de Farmácia Clínica e 3 anos depois se iniciaram as mudanças curriculares nos cursos de Farmácia Clínica das universidades brasileiras (MÜLLER, 2018). Entre o final da década de 1980 e o início da década de 1990 os hospitais da Universidade de São Paulo criaram especializações nas áreas de Farmácia Hospitalar e Clínica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA CLÍNICA, 2019).

Em 1995 foi criada a Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (SBRAFH), órgão que, no ano seguinte, publicou os Padrões Mínimos para a Farmácia Hospitalar, com o objetivo de unificar as atividades essenciais do farmacêutico hospitalar, onde foram incluídos conceitos relacionados à área clínica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA CLÍNICA, 2019; STORPIRTIS *et al.*, 2007). Entretanto, somente em 2013 o Conselho Federal de Farmácia publicou a Resolução nº 585, que regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico (BRASIL, 2013a).

No ano de 2015 ocorreu em Gramado o I Encontro Nacional de Educadores em Farmácia Clínica (ENEFC), que incentivou o debate sobre ações para a implementação do serviço de Farmácia Clínica no Brasil. Durante o II ENEFC, ocorrido em 2016, foi decidido que o primeiro passo para a implementação do serviço seria a criação da Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA CLÍNICA, 2019). O órgão foi fundado no ano seguinte, no dia 17 de fevereiro em Brasília, e conta com a participação de professores, pesquisadores, profissionais e estudantes do curso de Farmácia, que debatem e trabalham para o aprimoramento da prática profissional e capacitação para um desempenho competente e resolutivo dos atuantes da área clínica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA CLÍNICA, 2017).

1.2 Farmácia Clínica na Segurança do Paciente

O aforismo “*primum non nocere*” ou “primeiro não cause o dano”, geralmente atribuído ao Pai da Medicina Hipócrates (460 a 370 a.C.) e posteriormente imputada a Thomas Sydenham (1624–1689), demonstra que desde os primórdios era sabido que existe a possibilidade do cuidado causar algum tipo de dano (BRASIL, 2014; SMITH, 2005). Apesar de tal conhecimento, os pacientes estão expostos a uma significativa quantidade de erros nos hospitais em todo o mundo. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que uma das principais causas de morte em todo o mundo são os eventos adversos (EA) ao paciente. Anualmente, se alcança a marca de 134 milhões de EA nos hospitais de países de baixa e média renda, contribuindo para 2,6 milhões de mortes. Nos países de alta renda, esses danos alcançam 10% dos pacientes que necessitam de cuidados hospitalares (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019a).

A gravidade dos danos causados em hospitais americanos ganhou relevância a partir do relatório *Errar é Humano*, onde o *Institute of Medicine* relata que a taxa de mortalidade era maior em pacientes atingidos por EA do que em pessoas vivendo com HIV/AIDS, pacientes com câncer de mama ou que sofreram atropelamentos. Além disso, o documento demonstrou grande prejuízo financeiro causado aos hospitais, devido ao prolongamento do tempo de internação consequentes dos EA (KOHN; CORRIGAN; DONALDSON, 2000). A partir desse relatório entrou em pauta o termo

Segurança do Paciente, que no início do século XXI, foi classificado como um dos seis atributos da qualidade pelo *Institute of Medicine*, juntamente com os termos efetividade, centralidade no paciente, oportunidade do cuidado, eficiência e equidade (BRASIL, 2014).

A Segurança do Paciente tem como objetivo prevenir e reduzir riscos, erros e danos que ocorrem aos pacientes durante a prestação de cuidados de saúde e é considerada fundamental para se oferecer uma prestação de serviço de saúde de qualidade. Para alcançar essa finalidade, considera-se a melhoria contínua baseada na aprendizagem de erros e eventos adversos, o pilar desse atributo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019b). Propor ações que estimulem segurança é trabalhar com minimização de riscos de modo a reduzir a ocorrência de eventos adversos relacionados à assistência à saúde a níveis aceitáveis (RODRIGUES, 2017). Segundo a “Teoria da Normalidade dos Acidentes” descrita por Charles Perrow (2011), indivíduos hospitalizados apresentam alto risco para eventos adversos. Sob este ponto de vista, observa-se a relevância de identificar as características e estabelecer os parâmetros dos riscos envolvidos com a permanência do paciente no hospital para evitar falhas e EA (RODRIGUES, 2017).

Os EA são definidos como incidentes que resultam em dano ao paciente. Incidente, por sua vez, é definido como evento ou circunstância que poderia ter resultado, ou resultou, em dano desnecessário ao paciente, compreendendo, portanto, os eventos adversos e os quase erros (BRASIL, 2014). Os eventos adversos a medicamentos (EAM) são um exemplo de EA definido como qualquer ocorrência médica indesejável que pode decorrer durante o tratamento com um medicamento, sem necessariamente possuir uma relação causal com este tratamento (THE UPPSALA MONITORING CENTRE, 2001). Dentre os EAM estão incluídos erros de medicação, reações adversas a medicamentos, reações alérgicas e overdoses (ELLIOTT *et al.*, 2021). As práticas inseguras do uso de medicamentos e os erros de medicação são alguns dos EA evitáveis que mais causam danos nos sistemas de saúde de todo o mundo (WHO, 2017b). É de extrema importância que os EAM sejam identificados para que seja possível a mensuração das falhas ocorridas durante o cuidado, podendo colaborar com a avaliação de segurança do paciente a qualidade do trabalho prestado (FRANCISCONI, 2017).

Com o objetivo de favorecer o desenvolvimento de políticas e práticas em segurança do paciente e reduzir danos oriundos de EA em todos os países membros, a OMS criou a Aliança Global para a Segurança do Paciente, em 2004. Para alcançar tal objetivo foram estabelecidas uma série de funções essenciais e iniciativas de curto prazo, em um programa anual de trabalho (WHO, 2004). Em 2006, em parceria com a *Joint Commission International* (JCI), a OMS lançou as seis Metas Internacionais para a Segurança do Paciente, como uma estratégia de combate aos EA ocorridos dentro das unidades hospitalares. Dentre as metas estabelecidas, incluiu-se a meta 3 sendo “melhorar a segurança de medicamentos de alta vigilância” (RIVAS-ESPINOSA *et al.*, 2015).

A partir da Aliança, foi possível formar a Unidade de Segurança e Gerenciamento de Risco da OMS, que foi responsável por instituir os Desafios Globais de Segurança do Paciente, tendo como objetivo identificar áreas de risco significativo para a segurança do paciente e fomentar o desenvolvimento de ferramentas e estratégias de prevenção de danos (ISMP-BRASIL, 2018; JCI, 2011). Sabendo-se da frequência de EAM evitáveis que causam danos aos pacientes e que os custos associados aos erros de medicação alcançam a marca de 42 bilhões de dólares por ano no mundo, em 2017 foi lançado o terceiro desafio global, intitulado “Medicação sem dano” (WHO, 2017b). Com base no desafio, a OMS se propôs liderar e orientar o desenvolvimento e a execução de estratégias que pudessem reduzir globalmente, em 50%, os riscos causados em todo o processo da utilização de medicamentos, iniciado na etapa da prescrição, até o monitoramento pós administração, em um período de 5 anos (WHO, 2017a, b). Para isso, a OMS se comprometeu em conduzir o processo de transformação oferecendo suporte aos países membros para a criação de programas nacionais, incentivando pesquisas na área e desenvolvimento de ferramentas de apoio aos profissionais de saúde (WHO, 2017a).

No Brasil, em 2006, a Associação Mineira de Farmacêuticos em parceria com o *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP)-EUA, realizou o 1º Fórum Internacional Sobre Segurança do Paciente e Erro de Medicação, onde foi estabelecida a criação do ISMP-Brasil, responsável por promover eventos e publicar boletins sobre erro de medicação (BRASIL, 2014). O Programa Nacional de Segurança do Paciente foi instituído no Brasil mais tardiamente, a partir da portaria MSº 529 de 1º de abril de 2013, com o objetivo geral contribuir para a qualificação do

cuidado em saúde em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional (BRASIL, 2013b).

O último boletim divulgado pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), demonstrou que em 2017 foram notificados 20.637 casos de intoxicação por medicamentos, dos quais 50 tiveram óbito como desfecho (BRASIL, 2017a, b).

Uma boa estratégia para a promoção da segurança no uso de medicamentos é a inserção de profissionais farmacêuticos na equipe, colaborando tanto como assessor técnico e clínico durante o cuidado ao paciente, quanto no aperfeiçoamento dos processos assistenciais, na identificação de potenciais falhas e no desenvolvimento de artifícios de segurança (FERREIRA; SOLER, 2020).

Trabalhando pela segurança do uso de medicamentos, os farmacêuticos clínicos podem identificar indivíduos expostos a possíveis PRM ou que sofreram EAM e realizar intervenções que tragam benefícios aos pacientes, através da otimização da farmacoterapia. De forma individualizada, o farmacêutico clínico é capaz de realizar uma inspeção extensa da prescrição, tendo em consideração exames laboratoriais e avaliações clínicas descritas em prontuários pela equipe multiprofissional (MANSUR, 2016).

1.3 Benefícios do Farmacêutico clínico

As intervenções realizadas pelo farmacêutico clínico podem trazer melhorias, favorecendo os resultados terapêuticos, a segurança do paciente, a eficácia e custo-efetividade da farmacoterapia (FRANCISCONI, 2017). Tal profissional tem importante papel na assistência a pacientes portadores de doenças crônicas, atuando na revisão e manejo de terapias farmacológicas com antirretrovirais e antihipertensivos, por exemplo (COSTA; KLOCK, 2019). Acredita-se que são uma peça-chave ao assumir a missão de gerenciador da avaliação da prescrição e segurança no uso dos medicamentos, realizando a conciliação medicamentosa nos momentos de transição de cuidados, monitorando a resposta terapêutica dos pacientes e desenvolvendo estratégias para a propagação de informações sobre a terapia medicamentosa para toda a equipe de saúde e aos próprios pacientes (DALTON; BYRNE, 2017b;

MANSUR, 2016). Através dessas atividades, é possível resolver e prevenir os PRM (SOUZA *et al.*, 2018).

Em 2002, durante o Segundo Consenso de Granada, foi estabelecida uma classificação de PRM em seis categorias, que se subdividem em três subcategorias: necessidade, efetividade e segurança (Quadro 1) (COMITÉ DE CONSENSO, 2002).

Quadro 1 - Classificação dos Problemas Relacionados ao Uso de Medicamentos.

| Necessidade |
|---|
| PRM 1: O paciente apresenta um problema de saúde por não utilizar a farmacoterapia que necessita. |
| PRM 2: O paciente apresenta um problema de saúde por utilizar um medicamento que não necessita. |
| Efetividade |
| PRM 3: O paciente apresenta um problema de saúde por uma inefetividade não quantitativa da farmacoterapia. |
| PRM 4: O paciente apresenta um problema de saúde por uma inefetividade quantitativa da farmacoterapia. |
| Segurança |
| PRM 5: O paciente apresenta um problema de saúde por uma insegurança não quantitativa de um medicamento. |
| PRM 6: O paciente apresenta um problema de saúde por uma insegurança. |

Fonte: COMITÉ DE CONSENSO, 2002.

Através das atividades desenvolvidas pelo farmacêutico clínico, é possível concentrar o foco no cuidado individual ao paciente, que quando executado de forma adequada, proporcionam benefícios ao paciente, como por exemplo, a redução de EAM (MANSUR, 2016). Ainda antes do lançamento do desafio, preocupando-se com os EAM evitáveis, o *American College of Cardiology* utilizou a estratégia de incluir farmacêuticos clínicos nas equipes de tratamento médico de pacientes agudos, obtendo uma redução de 78% dos eventos adversos evitáveis (KUCUKARSLAN *et al.*, 2003). Durante a avaliação retrospectiva das intervenções farmacêuticas aceitas em um hospital universitário no interior de São Paulo, foi visto que antes da implementação do serviço de farmácia clínica, haviam repetidos erros de prescrição, que em diversas ocasiões ocorriam com o mesmo paciente. Após o início das

intervenções, a repetição dos episódios se tornaram esporádicas (MAIOLI; SANTOS, 2018). Outro estudo realizado em um hospital público na Austrália, demonstrou que após a implementação de um serviço de farmácia no pronto socorro, houve uma diminuição de 11% dos erros de medicação e 59% das intervenções realizadas foram consideradas clinicamente significativas pela equipe de saúde (PROPER *et al.*, 2015). No Brasil, um estudo controlado randomizado demonstrou que pacientes portadores de Diabetes tipo II não controlado, que receberam acompanhamento colaborativo médico-farmacêutico apresentaram maior redução de hemoglobina glicosilada, melhora no controle da pressão arterial, redução dos níveis de LDL e maior adesão ao tratamento (AGUIAR *et al.*, 2018).

Além dos benefícios clínicos, a atuação dos farmacêuticos clínicos pode gerar benefícios econômicos para as unidades hospitalares. Intervenções como alteração da via de administração, utilização de medicamentos menos custosos e descontinuação de medicamentos não necessários podem diminuir as despesas geradas pelo uso de medicamentos (DALTON; BYRNE, 2017a). Na Holanda, foi conduzido um estudo que atestou que com a otimização da farmacoterapia conduzida pelo farmacêutico alcançou uma economia de € 96,65/paciente/6 meses (KARAPINAR-ÇARKIT *et al.*, 2012).

A literatura também relata melhorias na qualidade de vida de pacientes quando há envolvimento do farmacêutico clínico na equipe multidisciplinar. Durante um ensaio randomizado controlado com pacientes portadores de Hepatite C, realizado em hospitais do Paquistão, foi visto que no grupo que sofreu intervenções da equipe de farmácia clínica houve melhor adesão ao tratamento, aumento das taxas de cura e melhoria da mobilidade, desconforto/dor e sintomas de ansiedade (ALI *et al.*, 2019).

Entretanto, o serviço de farmácia clínica também enfrenta obstáculos em sua implementação e execução.

1.4 Dificuldades da Farmácia Clínica

Diferente do que ocorre nos países desenvolvidos, onde o serviço de farmácia clínica é bem estabelecido, nos países em desenvolvimento, ainda é um serviço prematuro (PENM *et al.*, 2014). Como obstáculos para a implementação do serviço nos países em desenvolvimento estão a resistência da equipe de saúde, a falta de

profissionais qualificados e a falta de infraestrutura adequada (ALCÂNTARA *et al.*, 2018; PENM *et al.*, 2014).

A expansão dos serviços de farmácia pode ser dificultada pela própria equipe de saúde. Estudos demonstram que farmacêuticos clínicos enfrentam conflitos com médicos, que recusam os serviços clínicos que os farmacêuticos estão dispostos a oferecer (AL KHALIDI; WAZAIFY, 2013). Um estudo, realizado em um hospital de alta complexidade no Brasil, relata que para o gestor, uma grande barreira para a implementação é a resistência da equipe a novidades (ALCÂNTARA *et al.*, 2018). Gestores que incentivam uma comunicação aberta, motivam seus funcionários a aprimorar seu trabalho e reduzem a resistência às mudanças na rotina laboral (DOUCETTE *et al.*, 2012).

A falta de uma infraestrutura das farmácias também é citada na literatura como um dificultador da implementação da farmácia clínica. Estudos apontam a falta de espaço físico destinado ao farmacêutico clínico. (BARROS; GARCIA; MACHADO, 2021; BONADIMAN *et al.*, 2018). Os farmacêuticos também destacam a falta de móveis e tecnologia para facilitar a realização do trabalho, além de relatarem que não são todos os profissionais da equipe que sabem a localização da farmácia e poucos demandam por serviços farmacêuticos (ALCÂNTARA *et al.*, 2018).

Diversos autores citam a escassez de farmacêuticos clínicos qualificados como um dificultador da implementação dos serviços de farmácia clínica (BARROS; GARCIA; MACHADO, 2021; BONADIMAN *et al.*, 2018; PENM *et al.*, 2014). No Brasil, gestores de farmácia acreditam que essa falta de qualificação pode estar relacionada com a falta de educação clínica no país, onde o ensino se concentra nas habilidades logísticas (ALCÂNTARA *et al.*, 2018).

A interação medicamentosa, definida como um fenômeno passível de ocorrer quando o efeito de um fármaco é modificado após a coadministração com outro fármaco ou alimento, pode contribuir para o aparecimento de EAM e propiciar o aparecimento de reações adversas a medicamentos (RAM) (BALEN *et al.*, 2017; CARVALHO; SILVA, 2018), descritas como uma resposta a um medicamento que é nociva e não-intencional e que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos (WHO, 2004). A complexidade dos pacientes internados associada com a polimedicação - uso simultâneo de diversos medicamentos - pode elevar exponencialmente a prevalência de interações medicamentosas, exigindo um enfoque

nesses indivíduos (MELGAÇO *et al.*, 2011). A complexidade no cuidado aos pacientes internados exige que o trabalho realizado pela equipe de saúde seja de alto padrão, diminuindo ao máximo a possibilidade de que ocorra algum dano prescindível ao indivíduo (FRANCISCONI, 2017).

Porém, à medida que o trabalho dos farmacêuticos se expandiu, o mesmo aconteceu com o número de pacientes. Devido à quantidade insuficiente de profissionais disponíveis, deve-se tomar uma decisão sobre quais indivíduos devem receber o acompanhamento da farmácia clínica (LEWIS, 2017). A existência de número suficiente de farmacêuticos para atender à carga de trabalho cada vez mais elevada com a qualidade e segurança é um desafio (RODRIGUES, 2017). Sendo assim, a racionalização dos cuidados farmacêuticos e a seleção de pacientes com maior risco de EAM são necessárias (MARTINBIANCHO *et al.*, 2011). Modelos de previsão podem ser ferramentas valiosas para essa finalidade, estimando as probabilidades individuais e ajudando na identificação de pessoas com alto risco de sofrerem eventos adversos (WELTEN *et al.*, 2018).

1.5 Modelos de previsão, decisão e farmácia clínica

Um serviço exemplar de farmácia clínica deveria atender a demanda do hospital e acompanhar todos os pacientes. Contudo, a impossibilidade de acompanhamento total, resultou na priorização de pacientes, utilizando modelos de previsão como uma solução de boa relação custo-benefício e melhoria do atendimento (ALSHAKRAH; STEINKE; LEWIS, 2019).

Modelos de previsão, pontuações de risco, índices de prognóstico ou pontuações de prognóstico são instrumentos clínicos utilizados para estimar o risco de um resultado futuro para um indivíduo, sendo vinculado a preditores, como idade, sexo e biomarcadores (BONNETT *et al.*, 2019). No caso da farmácia clínica, os modelos de previsão costumam incluir número de medicamentos prescritos, classificação *Anatomic Therapeutic Chemical* (ATC), utilização de antimicrobianos, utilização de medicamentos potencialmente perigosos e utilização de medicamentos com baixo índice terapêutico como preditores (BOTELHO *et al.*, 2021).

Estudos alegam que a utilização de modelos de previsão é benéfica na identificação e redução de incidentes relacionados ao uso de medicamentos,

contribuem para a orientação da assistência farmacêutica, gestão de tempo dos profissionais, otimiza os recursos hospitalares e melhora a segurança do paciente (ALSHAKRAH; STEINKE; LEWIS, 2019; FALCONER; BARRAS; COTTRELL, 2018).

Existem diversas ferramentas de previsão para farmácia clínica (BOTELHO *et al.*, 2021). Entretanto, possuem limitações como o desenvolvimento a partir da opinião de especialistas, estudos realizados com um baixo número amostral, presença de preditores que necessitam de uma avaliação subjetiva, falta de análises estatísticas ou falta de informações metodológicas (GEESON; WEI; FRANKLIN, 2019). Ademais, não há na literatura um modelo estudado somente em pacientes portadores de doenças infecciosas, sendo grande parte testado em clínicas gerais (BOTELHO *et al.*, 2021). Além do público alvo, as ferramentas diferem no cenário de aplicação, algumas sendo específicas para atenção primária e outras para uso hospitalar (ALSHAKRAH; STEINKE; LEWIS, 2019).

No ano de 2011, pesquisadores do Hospital de Clínicas de Porto Alegre propuseram um escore de risco, que seleciona pacientes com maiores necessidades de monitoramento da farmacoterapia pelo farmacêutico clínico. Esse instrumento, classifica como alto risco os pacientes que exigem prioridade de monitoramento; o risco moderado os que necessitam de monitoramento, mas não em caráter de emergência; e baixo risco, recomendando pacientes que devem ser apenas observados (MARTINBIANCHO *et al.*, 2011).

O estudo de Martinbiancho (2011) acompanhou diversos grupos de pacientes, mas não foi observada a sua aplicação na área da infectologia. Os preditores de risco utilizados neste estudo, foram: idade, medicamentos intravenosos, medicamentos potencialmente perigosos, disfunções renais, hepáticas, cardíacas, pulmonares, imunossupressão e imunocomprometimento. Esse escore foi aplicado a 54 pacientes internados do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) pelo Núcleo de Segurança do Paciente (NSP), apontou que sete (13%) pacientes avaliados foram classificados como tendo baixo risco de EAM, 27 (50%) risco moderado e 20 (37%) risco alto (dados não publicados), se contraponto com a necessidade de racionalização e priorização dos serviços clínicos farmacêuticos.

A população atendida pelo INI se mostra muito diferente da avaliada em Porto Alegre, de modo que é possível que o escore proposto de fato não seja aplicável aos pacientes da instituição, não só por identificarem pacientes de baixo risco como

minoria da população, como também pelo fato de os preditores em si poderem ser diferentes.

O INI contava à época com a atuação de apenas um farmacêutico clínico restrito a Unidade de Terapia Intensiva (UTI), um ambiente de alto risco para EAM, tanto pelo grande número de itens na prescrição quanto pela frequência elevada de disfunções orgânicas.

A atuação do farmacêutico clínico no setor tem sido capaz de evitar EAM, através de auxílio no aprazamento da prescrição com a enfermagem, evitando interações potencialmente graves, ajustando doses, tempo de infusão e volume de diluição. A rotina de acompanhamento consome muito tempo do profissional e corrobora com a necessidade de racionalização das atividades farmacêuticas apontadas pelo estudo de Martinbiancho (2011).

1.6 Justificativa

Em virtude da necessidade de racionalização dos serviços do farmacêuticos Fclínicos ser observada em todos os hospitais, e principalmente nos públicos, como o INI, se faz necessária a utilização e validação de um instrumento como o Martinbiancho para verificação de seu desempenho e aplicabilidade em prever os incidentes e racionalizar a atuação da farmácia clínica em pacientes portadores de doenças infecciosas.

2 OBJETIVO GERAL

Validar e atualizar o instrumento de estratificação de risco desenvolvido por Martimbiancho (2011) em pacientes portadores de doenças infecciosas;

2.1 Objetivos específicos

- Estimar a prevalência de incidentes preveníveis durante o período do estudo.
- Estimar o desempenho do instrumento de Martinbiancho
- Atualizar o instrumento de Martinbiancho para essa população.

- Comparar o desempenho do instrumento original com o instrumento atualizado.

3 MÉTODOS ADICIONAIS

3.1 Participantes

Os participantes foram HIV/Aids, HTLV, infecções sexualmente transmissíveis, doença de Chagas, toxoplasmose, leishmaniose, esporotricose, paracoccidioidomicose, histoplasmose, aspergilose, criptococose, tuberculose, dengue, malária, influenza, varicela, leptospirose, além de pessoas que sofreram acidentes com animais peçonhentos.

Pacientes transferidos para a UTI, transferidos para outras unidades, com licença por mais de 24h, que foram à óbito, ou com alta hospitalar foram descontinuados.

3.2 Preditores

Os preditores pontuaram como na proposta original de Martinbiancho (2011) e, a partir da soma dos pontos, os participantes foram alocados em três grupos: baixo risco, risco moderado ou alto risco (Quadro 2).

Quadro 2 - Proposta original de classificação de risco sugerida por Martinbiancho.

| Preditores | Pontuação Martinbiancho |
|---------------------------------------|--|
| Número de medicamentos | 0 - 5 = 1 6 - 10 = 2 11 - 15 = 3 ≥ 16 = 4 |
| Medicamentos intravenosos | 0 = 0 1 - 3 = 1 ≥ 4 = 2 |
| Medicamentos potencialmente perigosos | 0 = 0 1 = 1 ≥ 2 = 2 |
| Sonda/nutrição parenteral | Não usa tubo = 0 NET, NGT, JF, OET OU GF = 1 NPT = 2 |
| Idade | 0 - 14 anos = 2 15 - 65 anos = 1 > 65 = 2 |

Fonte: MARTINBIANCHO *et al.*, 2011

3.3 Coleta de dados

Para este estudo foi considerada como unidade de avaliação a internação, de forma que foram coletados os dados apenas da primeira internação do paciente no INI no período de coleta de dados.

3.4 Plano de gestão e análise

O gerenciamento dos dados foi realizado através do programa RedCap hospedado no INI/FIOCRUZ, que atende às exigências da RDC 17/2010 da Anvisa e CFR 21 parte 11 do FDA, que rezam sobre segurança, hierarquização e acesso aos dados. As informações coletadas foram anonimizadas e codificadas, e o código da pesquisa foi armazenado em separado. As mesmas foram copiadas, para fins de segurança, semanalmente para um disco rígido externo, o que permitiria, no caso de catástrofe, a recuperação com facilidade dos dados para dentro da mesma estrutura de gerenciamento. Ao fim do processo de divulgação de relatório de pesquisa em formato científico, a equipe discutirá a pertinência de disponibilização dos dados brutos anonimizados ou de sua parte, de tal forma a não prejudicar o andamento ou desenvolvimento de projetos/relatórios posteriores que utilizarão pelo menos parte destes dados e simultaneamente atendam às boas práticas de transparência de geração de conhecimento.

Para a estatística de reclassificação foram utilizados os índices Melhoria de Reclassificação Líquida (NRI) e Melhoria Integrada da Discriminação (IDI). O NRI foi utilizado para fins de comparação do modelo original com o atualizado. Seu valor pode variar de -2 a 2, onde os valores negativos indicariam uma reclassificação insatisfatória, ou seja, o modelo original faria uma melhor reclassificação. Valores iguais a zero indicariam que não houve reclassificação ou que as reclassificações corretas e equivocadas se equilibraram. Valores positivos indicariam que a média das reclassificações foi satisfatória, ou seja, o modelo atualizado classificaria melhor do que o original.

O IDI foi utilizado para estimar a diferença dos "*discrimination slopes*" dos modelos original e atualizado e indicaria quanto o modelo atualizado discrimina melhor

do que um modelo original após a reclassificação. Assim como o NRI, o IDI também varia de -2 a 2. Valores negativos indicariam que o modelo original fez melhor discriminação. IDI igual a zero indicaria que não houve vantagem na discriminação do modelo atualizado, quando comparado a discriminação do modelo original. Valores positivos indicariam que o modelo atualizado discriminou melhor do que o modelo original.

3.5 Aspectos Ético

O estudo foi desenvolvido de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS/MS Nº466/2012) e está inserido no projeto “Previsão de incidentes relacionados com a prescrição de medicamentos em pacientes internados em uma unidade de infectologia”, que possui aprovação do Comitê de Ética do INI- Fiocruz (CAAE 04870918.8.0000.526 – 16/05/2019).

Os pesquisadores envolvidos se comprometeram a manter em sigilo a identidade dos participantes, assim como a confidencialidade e a privacidade dos dados obtidos. Os resultados obtidos no trabalho principal e nos consecutivos, incluindo o atual, estão sendo divulgados em comunicações científicas, mantendo o anonimato dos participantes.

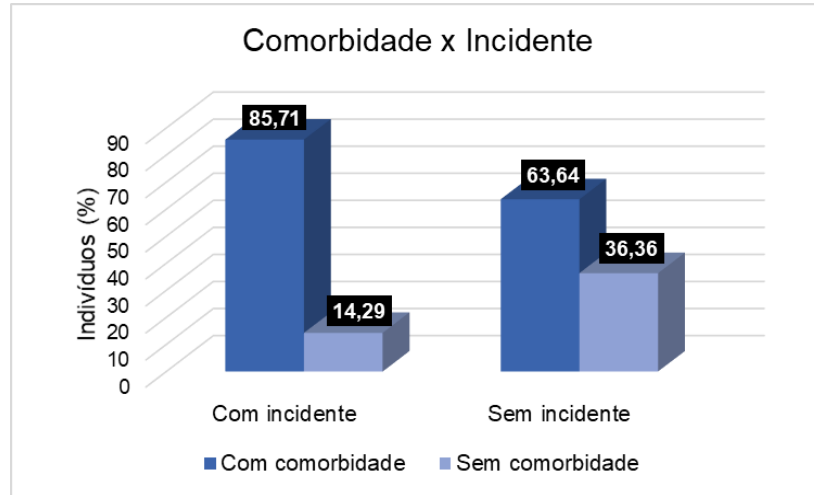
4 RESULTADO

A partir do estudo foi possível realizar a publicação do artigo intitulado “*Fully independent validation and updating of a clinical pharmacy prioritizing risk score in an infectious disease hospital ward*” na *British Journal of Clinical Pharmacology* (apêndice – A).

4.1 Resultados Complementares

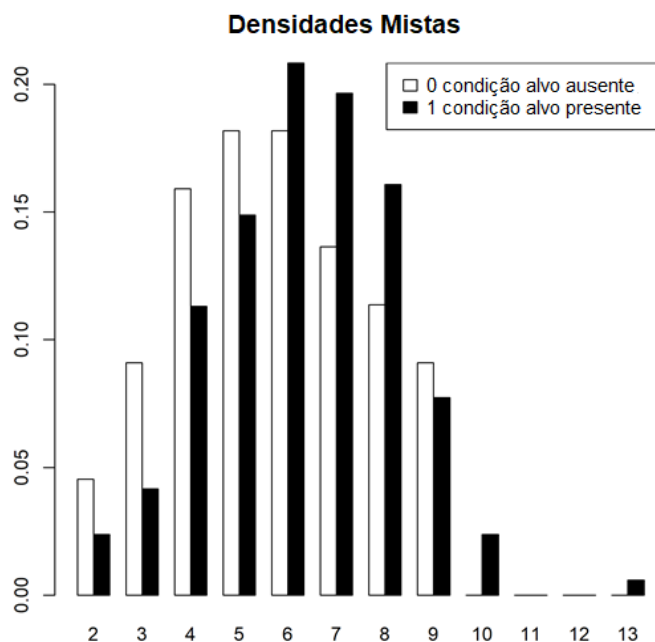
A relação comorbidades versus incidentes mostrou que 85,71% dos participantes que apresentaram incidentes na primeira semana de internação tinham alguma comorbidade (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Relação de indivíduos que possuíam ou não alguma comorbidade e experimentaram pelo menos um incidente versus indivíduos com ou sem comorbidades que não experimentaram nenhum incidente na primeira semana de internação.



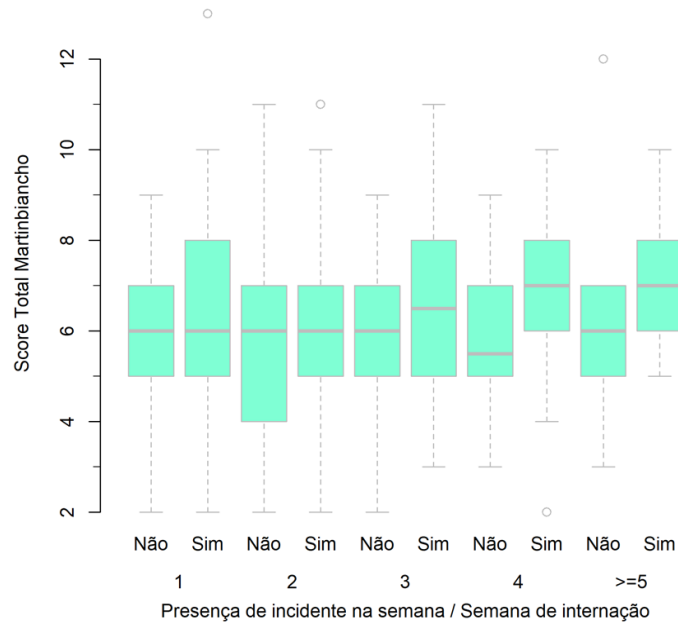
Analisando a densidade de indivíduos que apresentaram incidentes na primeira semana de internação de acordo com a pontuação do escore de risco original, é possível perceber que há uma interposição na quantidade de indivíduos que sofreram com os que não sofreram incidentes, mas que possuem a mesma pontuação no escore (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Densidade de indivíduos que apresentaram incidentes de acordo com o escore de Martinbiancho.



A distribuição de incidentes por semana também se mostrou parecida para indivíduos que apresentaram incidentes ou não. A mediana da pontuação do escore de risco se manteve em 6 para os dois grupos na maioria das semanas (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Distribuição semanal de pacientes com incidentes e sem incidentes.



Ao avaliar as trajetórias individuais do escore de Martinbiancho com estratificação feita a partir do grupo de risco na internação (Gráfico 4) e a partir da presença ou ausência de incidentes (Gráfico 5) é possível notar que, com o passar das semanas, os indivíduos foram se movimentando entre os grupos e se concentrando no grupo de risco moderado. A movimentação dos indivíduos, mudando a sua classificação inicial, demonstra a necessidade da aplicação do escore de risco em mais de um momento.

Gráfico 4 - Trajetórias individuais do escore de Martinbiancho com estratificação feita a partir do grupo de risco na internação.

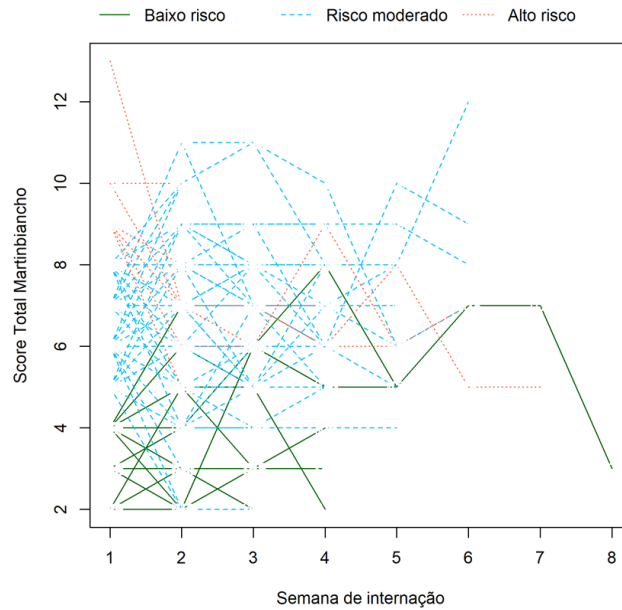
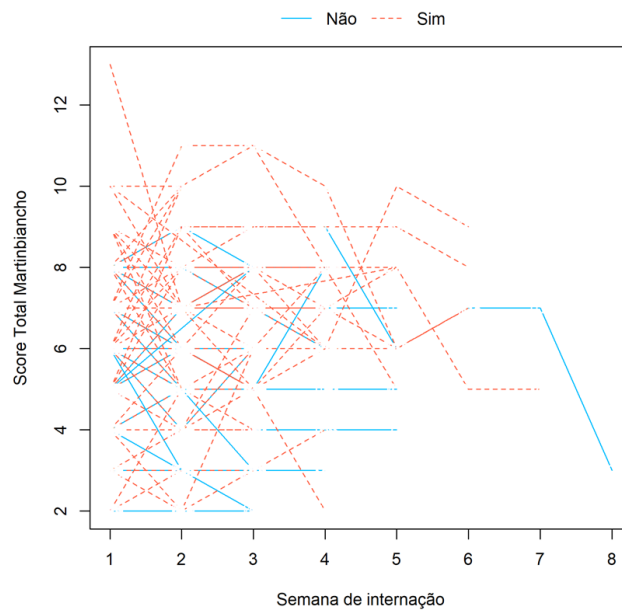
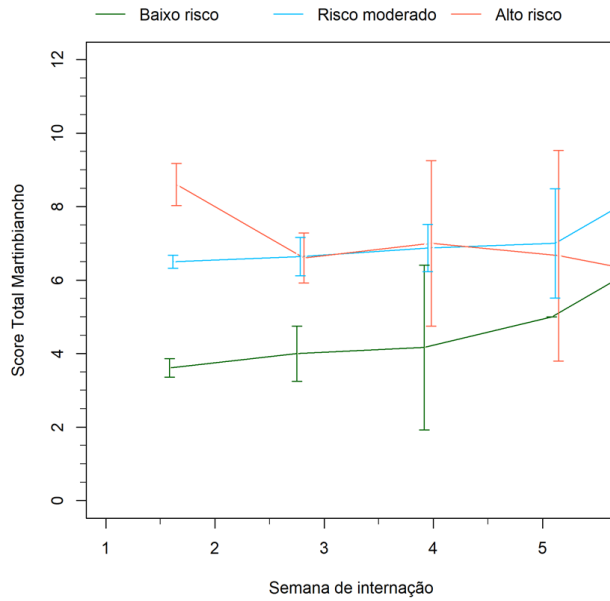


Gráfico 5 - Trajetórias individuais do escore de Martinbiancho com estratificação feita a partir da presença ou ausência de incidentes.



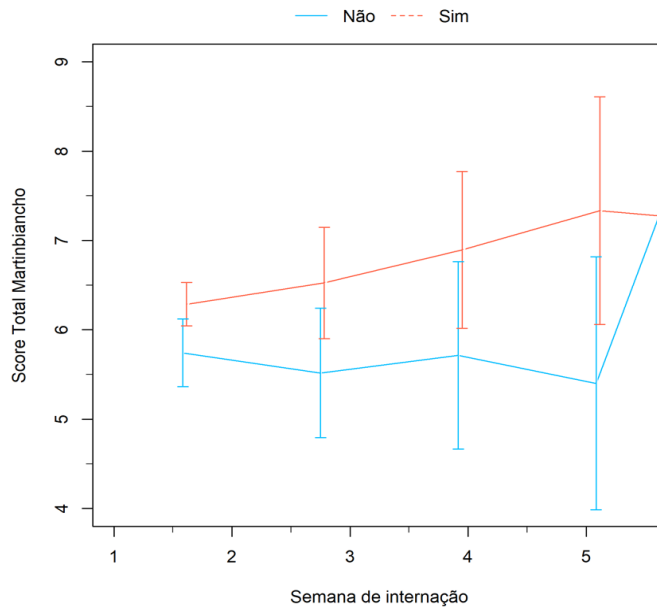
A análise das médias do escore de risco de Martinbiancho e os intervalos de confiança das médias ao longo das semanas com estratificação feita a partir do grupo de risco inicial mostrou que as médias vão mudando ao longo das semanas e, assim como nas outras análises, percebeu-se que os indivíduos passam a se concentrar na faixa do risco moderado (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Médias do escore de Martinbiancho e intervalos de confiança da média ao longo das semanas com estratificação a partir do grupo de risco inicial.



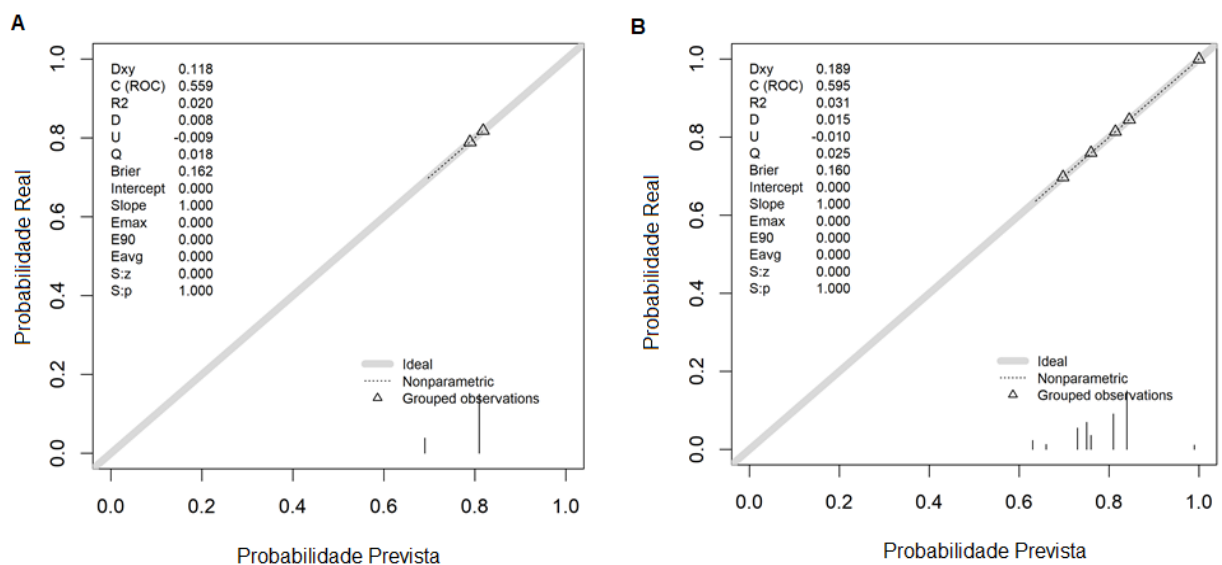
Quando a estratificação foi feita a partir da presença ou ausência de incidentes, foi possível observar uma sobreposição dos intervalos de confiança, mostrando uma intercessão entre os grupos (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Médias do escore de Martinbiancho e intervalo de confiança da média ao longo das semanas com estratificação a partir da presença ou ausência de incidentes.



Ao avaliar o modelo original, onde os indivíduos foram categorizados em baixo risco, risco moderado e alto risco, foi possível observar um baixo valor de área sob a curva ROC, representando o desempenho não satisfatório do modelo (Gráfico 8A). Em contrapartida, na avaliação do modelo não categorizado, onde era observado somente a pontuação do escore, houve uma pequena melhora no valor da área sob a curva ROC. Apesar do valor não ser bom o suficiente, constatando-se um melhor desempenho quando o modelo não é categorizado (Gráfico 8B).

Gráfico 8 - Comparação de desempenho do instrumento categorizado (A) e não categorizado (B).



Ao se realizar uma análise estatística do modelo atualizado, foi possível observar o incremento da probabilidade de 40% dos indivíduos que apresentaram eventos durante a internação, em comparação a probabilidade apresentada pelo modelo original. O incremento também ocorreu no caso dos não eventos, entretanto em menor proporção. Além disso, pode-se notar que as proporções de decréscimo também aumentaram, apresentando um maior aumento no grupo de não eventos. Tais resultados sugerem um afastamento da distribuição de probabilidades entre os grupos de indivíduos com e sem eventos, que se mostravam em um alto nível de sobreposição na utilização do modelo original. O NRI indica que o modelo atualizado nos entrega uma reclassificação mais adequada (valor positivo) do que o modelo original. O NRI negativo para os eventos e positivo para os não eventos, somado às proporções de incremento e redução, evidencia que em geral o modelo atualizado

prevê probabilidades menores para os dois grupos e reclassifica os não eventos de forma mais adequada. O incremento da sensibilidade e da especificidade confirmam esses resultados. Para o IDI foi observado um valor positivo, indicando que existe um indicio de melhoria na discriminação do modelo atualizado em comparação com o modelo original. Entretanto, os intervalos de confiança englobando o zero dificultam as afirmações de melhoria e tem como limitador o tamanho amostral (Tabela 1).

Tabela 1 - Estatísticas de reclassificação do modelo atualizado do INI sobre a pontuação original de Martinbiancho.

| | Estatística | Inferior.CI | Superior.CI |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|
| Proporção de aumento para eventos | 0.401 | - | - |
| Proporção de aumento para não eventos | 0.3151 | - | - |
| Proporção de redução para eventos | 0.599 | - | - |
| Proporção de redução para não eventos | 0.6849 | - | - |
| Melhoria de Reclassificação Líquida (NRI) | 0.1719 | -0.062 | 0.4057 |
| NRI para eventos | -0.198 | -0.2942 | -0.1018 |
| NRI para não eventos | 0.3699 | 0.1567 | 0.583 |
| Aumento de sensibilidade | -0.0131 | - | - |
| Aumento de especificidade | 0.0279 | - | - |
| Melhoria Integrada da Discriminação (IDI) | 0.0148 | -0.0157 | 0.0454 |

Legenda: CI: Intervalo de Confiança.

A partir do modelo atualizado foi criado um aplicativo, hospedado no endereço <https://pedrobrasil.shinyapps.io/INDWELL/>, contendo uma calculadora que auxilia a aplicação do instrumento, podendo ter como retorno a pontuação do modelo original ou atualizado, a partir da escolha do usuário. O aplicativo possui campos para serem colocados os dados correspondentes aos preditores, tanto do modelo original, quanto do modelo atualizado. Com base no resultado da calculadora, os indivíduos podem ser hierarquizados, de acordo com a pontuação que receberem, onde o indivíduo com a maior pontuação seria o mais crítico e, conseqüentemente, o indivíduo que recebesse a menor pontuação seria o menos crítico. Diferentemente do modelo original, o aplicativo não divide os pacientes em grupos de risco. Possibilitando o profissional farmacêutico a estipular quantos indivíduos seriam submetidos a

intervenção farmacêutica, caso não seja possível o acompanhamento de todos os necessitados (Figura 1).

Figura 1 - Aplicativo para aplicação dos modelos original e atualizado.

Instructions / notes / references

Instructions: One must enter, in the box's buttons, the desired patients characteristics. At the bottom (Score box), the calculator provides the model overall score according to the original HCPA score or the probabilities of the outcome according to the updated INI model. One may also choose to do the same task by uploading a spreadsheet with the predictors values by clicking at the wrench (top right).

Bibliography:

Martinbiancho J.K., Zuckermann J., Mahmud S.D.P., dos Santos L., Jacoby T., da Silva D., et al. Development of risk score to hospitalized patients for clinical pharmacy rationalization in a high complexity hospital. Lat Am J Pharm. 2011;30(7):1342-7.

Bibliography from updated version is on its way.

Development and validation setting: Conducted at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre/RS/Brazil, no data collection date informed. In the INI updated version, a fully independent validation was performed with infectious diseases patients, at Evandro Chagas Infectious Diseases National Institute (INI) at Rio de Janeiro/Brazil, a hospital specialized at giving care to infectious diseases patients. An observational follow-up study was carried out, with sequential selection of participants, from June 2019 to March 2020.

Outcome definition: Original (HCPA) & adverse drug events were collected at the

Submit data

Initials

Bed / Room

Week of admission

Number of drugs in use

Number of EV drugs

Number of potentially harmful drugs

Patients data and scores

Copy CSV Excel PDF Print Column visibility Search:

| Initials | Bed | weeks | Drugs | EV drugs | Harmful drugs | Tubes | Age | Renal/hepatic | Heart/lung | Immune | Score | Delete |
|----------|-----|-------|-------|----------|---------------|-----------------------------------|-----|---------------|------------|--------|--------|--------|
| SWT | 4 | 2 | 10 | 3 | 2 | Total paraenteral nutrition (TPN) | 32 | No | No | No | 1 | Delete |
| HGS | 3 | 1 | 7 | 2 | 2 | Does not use a tube | 37 | No | No | Yes | 0.8232 | Delete |
| TGS | 1 | 1 | 11 | 3 | 1 | Does not use a tube | 29 | No | No | No | 0.7903 | Delete |
| KFN | 2 | 2 | 4 | 0 | 0 | Does not use a tube | 25 | No | No | Yes | 0.6451 | Delete |

Showing 1 to 5 of 5 entries Previous 1 Next

5 DISCUSSÃO

Os modelos de previsão de EAM descritos na literatura tem como limitação a aplicação somente no momento da admissão do paciente (FALCONER; BARRAS; COTTRELL, 2018). No atual estudo, a aplicação do modelo de 7 em 7 dias nos permitiu observar a incidência de eventos com o passar das semanas e constatar que a primeira semana é onde ocorre a maior quantidade de eventos. Entretanto, a

avaliação nas semanas seguintes é importante para constatar se há uma nova possibilidade de ocorrer um evento, se o indivíduo continua com prioridade de atendimento pela farmácia clínica ou até mesmo para relacionar um preditor com um desfecho, caso ocorra. A necessidade de reavaliação se confirmou com a mudança de trajetória dos indivíduos ao longo do tempo. Entretanto, mesmo com a movimentação dos indivíduos, a maioria se concentrou no grupo de risco moderado, ou seja, ainda seriam acompanhados pelo serviço de farmácia clínica.

A interposição dos pacientes do grupo que sofreu algum incidente com o grupo que não sofreu confirma que o modelo original não foi eficaz para classificar os pacientes de alto risco para EAM na população do INI.

Modificar a forma de classificação, transformando-a em uma lista de hierarquização pode ser mais interessante do que dividir a população em grupos de risco. Dessa forma, cada serviço de farmácia poderá decidir o número mais conveniente para acompanhamento, de acordo com a demanda e os recursos humanos de cada unidade, mantendo a excelência e segurança do atendimento.

O estudo tem como limitação a falta de validação externa do modelo atualizado. A partir da validação externa, será possível obter um melhor entendimento do desempenho preditivo do modelo e sua aplicabilidade.

A falta de integração do instrumento desenvolvido com o prontuário eletrônico pode dificultar a utilização do modelo pelos profissionais da unidade. A praticidade é reduzida e a consulta de uma lista de pacientes prioritários fica restrita à farmácia.

O número de pacientes participantes foi inferior ao esperado no planejamento da pesquisa. Isso ocorreu devido à necessidade de interromper o recrutamento de pacientes para o estudo três meses antes do previsto, devido à pandemia de Covid-19.

6 CONCLUSÃO

A prevalência de incidentes preveníveis em pacientes do INI durante o período do estudo foi de 65.89%, variando entre 57,58% a 70%, dependendo da semana de internação observada, sendo a maior prevalência na primeira semana de internação.

O desempenho do instrumento original foi insatisfatório para a população estudada, selecionando 79,72% dos pacientes para o acompanhamento do serviço

de farmácia clínica. A estimativa de desempenho das probabilidades observadas demonstrou um resultado confuso, onde pacientes com pontuações mais altas possuíam um risco menor de sofrerem um incidente do que pacientes com pontuações mais baixas.

Foi possível realizar a atualização do instrumento do instrumento de Martinbiancho para a população estudada. Entendemos que o desempenho do instrumento atualizado possui melhor calibração, melhor discriminação e uma reclassificação que indica que a melhora foi através dos indivíduos que não sofreram eventos.

Referências Bibliográficas

AGUIAR, P. M. *et al.* Pharmacist–physician collaborative care model for patients with uncontrolled type 2 diabetes in Brazil: results from a randomized controlled trial. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 22–30, fev. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jep.12606>. Acesso em: 22 jun. 2022.

AL KHALIDI, D.; WAZAIFY, M. Assessment of pharmacists' job satisfaction and job related stress in Amman. **International Journal of Clinical Pharmacy**, [S. l.], v. 35, n. 5, p. 821–828, out. 2013. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11096-013-9815-7>. Acesso em: 6 jul. 2022.

ALCÂNTARA, T. dos S. *et al.* Perceptions of a group of hospital pharmacists and other professionals of the implementation of clinical pharmacy at a high complexity public hospital in Brazil. **BMC Health Services Research**, [S. l.], v. 18, p. 242, 4 abr. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885414/>. Acesso em: 5 jul. 2022.

ALI, S. *et al.* A Randomized Controlled Trial to Assess the Impact of Clinical Pharmacy Interventions on Treatment Outcomes, Health Related Quality of Life and Medication Adherence Among Hepatitis C Patients. **Patient preference and adherence**, [S. l.], v. 13, p. 2089–2100, 13 dez. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6917610/>. Acesso em: 22 jun. 2022.

ALSHAKRAH, M. A.; STEINKE, D. T.; LEWIS, P. J. Patient prioritization for pharmaceutical care in hospital: A systematic review of assessment tools. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 767–779, 1 jun. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551741118304108>. Acesso em: 19 ago. 2021.

BARROS, I. T.; GARCIA, M. A. T.; MACHADO, V. F. L. S. FARMÁCIA CLÍNICA NO BRASIL: DIFICULDADES E PERSPECTIVAS. **Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT**, [S. l.], n. 1, p. 13, 2021.

BONADIMAN, R. L. *et al.* Nível de satisfação dos usuários e verificação do conhecimento dos farmacêuticos em farmácias públicas do Espírito Santo, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 627–638, fev. 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232018000200627&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 12 jul. 2022.

BONNETT, L. J. *et al.* Guide to presenting clinical prediction models for use in clinical settings. **BMJ**, [S. l.], v. 365, seç. Research Methods & Reporting, p. I737, 17 abr. 2019. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/365/bmj.I737>. Acesso em: 17 ago. 2021.

BOTELHO, S. F. *et al.* Prognostic prediction models and clinical tools based on

consensus to support patient prioritization for clinical pharmacy services in hospitals: A scoping review. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 653–663, 1 abr. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551741120305349>. Acesso em: 17 ago. 2021.

BRASIL. **Casos de Intoxicação por Medicamentos por Unidade Federada, Segundo Circunstâncias Registrado em 2017**. [S. l.]: Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas, 2017a. Disponível em: <https://sinitox.ict.fiocruz.br/sites/sinitox.ict.fiocruz.br/files//1%20-%20Medicamento1.pdf>. Acesso em: 24 maio 2022.

BRASIL. **Centros e Serviços de Informação sobre Medicamentos : princípios, organização, prática e trabalho em redes para promoção do uso racional de medicamentos**. [S. l.]: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/centros_servicos_informacao_medicamentos.pdf. Acesso em: 8 dez. 2021.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Brasília, DF, 2013a. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2021.

BRASIL. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente. [S. l.], n. 1, p. 42, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº529, de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). 2013b. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html. Acesso em: 10 maio 2022.

BRASIL. **Óbitos de Intoxicação por Medicamentos por Unidade Federada, Segundo Circunstância Registrado em 2017**. [S. l.]: Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas, 2017b. Disponível em: <https://sinitox.ict.fiocruz.br/sites/sinitox.ict.fiocruz.br/files//1%20-%20Medicamento6.pdf>. Acesso em: 24 maio 2022.

CARTER, B. L. Evolution of Clinical Pharmacy in the US and Future Directions for Patient Care. **Drugs & aging**, [S. l.], v. 33, n. 3, p. 169–177, mar. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4821736/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

COSTA, F. V.; KLOCK, P. Clinical pharmacist and health management: an integrating literature review. **Research, Society and Development**, Itabira, v. 8, n. 8, p. 31881226, 2 jun. 2019. Disponível em: <https://rsd.unifei.edu.br/index.php/rsd/article/view/1226>. Acesso em: 11 jul. 2020.

DALTON, K.; BYRNE, S. Role of the pharmacist in reducing healthcare costs: current insights. **Integrated Pharmacy Research & Practice**, [S. l.], v. 6, p. 37–46, 2017a.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5774321/>. Acesso em: 28 set. 2021.

DALTON, K.; BYRNE, S. Role of the pharmacist in reducing healthcare costs: current insights. **Integrated Pharmacy Research & Practice**, [S. l.], v. 6, p. 37–46, 25 jan. 2017b. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5774321/>. Acesso em: 22 jun. 2022.

DOUCETTE, W. R. *et al.* Organizational factors influencing pharmacy practice change. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, [S. l.], v. 8, n. 4, p. 274–284, 1 jul. 2012. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez24.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1551741111000799>. Acesso em: 7 jul. 2022.

ELLIOTT, R. A. *et al.* Economic analysis of the prevalence and clinical and economic burden of medication error in England. **BMJ Quality & Safety**, [S. l.], v. 30, n. 2, p. 96–105, fev. 2021. Disponível em: <https://qualitysafety.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjqs-2019-010206>. Acesso em: 29 abr. 2022.

FALCONER, N.; BARRAS, M.; COTTRELL, N. Systematic review of predictive risk models for adverse drug events in hospitalized patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 84, n. 5, p. 846–864, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.13514>. Acesso em: 16 set. 2021.

FERREIRA, A. S.; SOLER, O. Fortalecimento das estratégias de segurança de pacientes: uma revisão integrativa quanto aos processos de segurança de medicamentos. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 12, p. e129129564–e129129564, 11 dez. 2020. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/9564>. Acesso em: 9 jun. 2022.

FRANCISCONI, S. A. G. **Estratégias de Segurança do Paciente em Farmácia Hospitalar**. 2017. 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Pós Graduação Lato Sensu em Farmácia Hospitalar – Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2017. . Acesso em: 9 jul. 2020.

GEESON, C.; WEI, L.; FRANKLIN, B. D. Development and performance evaluation of the Medicines Optimisation Assessment Tool (MOAT): a prognostic model to target hospital pharmacists' input to prevent medication-related problems. **BMJ Quality & Safety**, [S. l.], v. 28, n. 8, seç. Original research, p. 645–656, 1 ago. 2019. Disponível em: <https://qualitysafety.bmj.com/content/28/8/645>. Acesso em: 17 ago. 2021.

HARRIS, P. A. *et al.* Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **Journal of Biomedical Informatics**, [S. l.], v. 42, n. 2, p. 377–381, 1 abr. 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1532046408001226>. Acesso em: 23 set. 2021.

- HEALTH QUALITY & SAFETY COMMISSION (Org.). **Severity Assessment Code (SAC) rating and triage tool for adverse event reporting**. [S. l.: s. n.], 2017. Disponível em: https://www.hqsc.govt.nz/assets/Reportable-Events/Publications/National_Adverse_Events_Policy_2017/SAC_rating_and_triage_tool_WEB_FINAL.pdf. Acesso em: 16 nov. 2021.
- ISMP-BRASIL. Desafio Global de Segurança do Paciente: Medicação Sem Danos. [S. l.], v. 7, n. 1, p. 1–8, 2018. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2018/02/ISMP_Brasil_Desafio_Global.pdf. Acesso em: 11 maio 2022.
- JCI. International Patient Safety Goals. 2011. **Joint Commission International**. Disponível em: <https://www.jointcommissioninternational.org/standards/international-patient-safety-goals>. Acesso em: 12 maio 2022.
- KARAPINAR-ÇARKIT, F. *et al.* Effect of medication reconciliation on medication costs after hospital discharge in relation to hospital pharmacy labor costs. **The Annals of Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 46, n. 3, p. 329–338, mar. 2012.
- KOHN, L. T.; CORRIGAN, J. M.; DONALDSON, M. S. **To Err Is Human: Building a Safer Health System**. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
- LEWIS, P. Right patient, right time, right pharmacist: the time for clinical prioritisation tools? **European Journal of Hospital Pharmacy**, [S. l.], v. 24, n. 6, p. 314–314, 1 nov. 2017. Disponível em: <https://ejhp.bmj.com/content/24/6/314>. Acesso em: 6 ago. 2021.
- MAIOLI, N. A.; SANTOS, H. C. B. INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS E SUA IMPORTÂNCIA NA SEGURANÇA DO PACIENTE HOSPITALIZADO. **Colloquium Vitae. ISSN: 1984-6436**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 35–40, 23 ago. 2018. Disponível em: <https://revistas.unoeste.br/index.php/cv/article/view/1531>. Acesso em: 16 jun. 2022.
- MANSUR, J. M. Medication Safety Systems and the Important Role of Pharmacists. **Drugs & Aging**, [S. l.], v. 33, n. 3, p. 213–221, mar. 2016.
- MARTINBIANCHO, J. K. *et al.* Development of risk score to hospitalized patients for clinical pharmacy rationalization in a high complexity hospital. **Latin American Journal of Pharmacy**, Buenos Aires, v. 30, n. 7, p. 1342–1347, 2011. Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L363009750>.
- MELGAÇO, T. B. *et al.* ARTIGO ORIGINAL POLIFARMÁCIA E OCORRÊNCIAS DE POSSÍVEIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. **Revista Paraense de Medicina**, Pará, v. 25, n. 1, p. 8, 2011.
- MILLER, R. R. History of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology. **The Journal of Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 195–197, 1981. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1552-4604.1981.tb05699.x>. Acesso em: 8 dez. 2021.

MÜLLER, M. O farmacêutico que edificou a Farmácia Clínica no Brasil. 2018. **ICTQ**. Disponível em: <https://ictq.com.br/opiniao/747-o-farmacautico-que-edificou-a-farmacia-clinica-no-brasil>. Acesso em: 25 jan. 2022.

PENCINA, M. J.; D'AGOSTINO SR, R. B.; STEYERBERG, E. W. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. **Statistics in Medicine**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 11–21, 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sim.4085>. Acesso em: 23 set. 2021.

PENM, J. *et al.* Factors Affecting the Implementation of Clinical Pharmacy Services in China. **Qualitative Health Research**, [S. l.], v. 24, n. 3, p. 345–356, mar. 2014. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1049732314523680>. Acesso em: 27 jun. 2022.

PEREIRA, L. R. L.; FREITAS, O. de. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [S. l.], v. 44, p. 601–612, dez. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rbcf/a/d9zrdFQdY8tSqMsCXQ8WWBC/?lang=pt>. Acesso em: 20 jan. 2022.

PERROW, C. **Normal Accidents: Living with High Risk Technologies - Updated Edition**. New Jersey: Princeton University Press, 2011.

PROPER, J. S. *et al.* Impact of clinical pharmacists in the emergency department of an Australian public hospital: A before and after study. **Emergency medicine Australasia: EMA**, [S. l.], v. 27, n. 3, p. 232–238, jun. 2015.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2021. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.

RIVAS-ESPINOSA, J. G. *et al.* Cumplimiento de las metas internacionales para la seguridad del paciente. **Revista de Enfermería del Instituto Mexicano del Seguro Social**, [S. l.], v. 23, p. 135–142, 2015. Disponível em: http://revistaenfermeria.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_enfermeria/article/view/55/191. Acesso em: 19 maio 2022.

RODRIGUES, A. T. **Farmácia Clínica como Ferramenta de Segurança em Unidade de Terapia Intensiva**. 2017. 107 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas, área de concentração Ciências Biomédicas) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2017. Disponível em: http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/324332/1/Rodrigues_AlineTertonio_D.pdf. Acesso em: 22 maio 2020.

SMITH, C. M. Origin and Uses of Primum Non Nocere—Above All, Do No Harm! **The Journal of Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 45, n. 4, p. 371–377, 2005. Disponível

em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0091270004273680>. Acesso em: 17 mar. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA CLÍNICA (Org.). **Origem da Farmácia Clínica no Brasil, seu desenvolvimento, conceitos relacionados e perspectivas - Documento de posição da SBFC**. [S. l.: s. n.], 2019. Disponível em: http://www.farmaciaclinica.org.br/wp-content/uploads/2021/01/SBFC_Documento-de-posi%C3%A7%C3%A3o_Vers%C3%A3o-final_2020_01_17_Revis%C3%A3o-formata%C3%A7%C3%A3o_S%C3%ADlvia_2020_01_19_v_final.pdf. Acesso em: 25 jan. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA CLÍNICA. 2017. **Nossa História**. Disponível em: <http://www.farmaciaclinica.org.br/index.php/nossa-historia/>. Acesso em: 8 mar. 2022.

STORPIRTIS, S. *et al.* **Ciências Farmacêuticas - Farmácia Clínica E Atenção Farmacêutica**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. Disponível em: <https://farmatecaunicatolica.files.wordpress.com/2017/12/ciencias-farmacêuticas-farmac3a1cia-clc3adnica-e-atenc3a7c3a3o-farmac3aautica.pdf>. Acesso em: 25 jan. 2022.

THE UPPSALA MONITORING CENTRE (Org.). **Vigilancia de la seguridad de los medicamentos: guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia**. [S. l.]: Uppsala Monitoring Centre (UMC), 2001.

WELTEN, M. *et al.* Repeatedly measured predictors: a comparison of methods for prediction modeling. **Diagnostic and Prognostic Research**, [S. l.], v. 2, p. 5, 2018.

WHO (Org.). **Patient Safety: Making health care safer**. [S. l.: s. n.], 2017a.

WHO. World Health Organization. 2004. **World Alliance for Patient Safety**. Disponível em: <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/patient-safety/about/world-alliance-for-patient-safety>. Acesso em: 11 maio 2022.

WHO. World Health Organization. 2017b. **Medication Without Harm**. Disponível em: <https://www.who.int/initiatives/medication-without-harm>. Acesso em: 29 abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2019a. **World Health Assembly Update, 25 May 2019**. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/25-05-2019-world-health-assembly-update>. Acesso em: 20 abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2019b. **Patient Safety**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>. Acesso em: 26 abr. 2022.

APÊNDICE A – Fully independent validation and updating of a clinical pharmacy prioritizing risk score in an infectious disease hospital ward.

Paula Gabriela dos Santos Barreto*, Renato Barbosa Rezende, André Luiz dos Santos, Fernando de Oliveira Silva, Vanessa Rodrigues Bezerra, Eduardo Corsino Freire, Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil

Affiliation: Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases - Oswaldo Cruz Foundations, Rio de Janeiro, Brazil

***Corresponding author:** paulagabih@yahoo.com.br ; paula.gabriela@ini.fiocruz.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1215-2760>

Principal Investigator statement : The authors confirm that the Principal Investigator for this paper is Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil and that he had direct clinical responsibility for patients.

Running head: Updating clinical pharmacy risk score.

Key words: Clinical pharmacy service, Forecasting, Drug-related side effects and adverse reactions, Risk assessment, Medication errors, Risk score

Words count: 3966

Tables count: 5

Figures count: 3

Data availability statement: Data will become available as soon the manuscript is accepted as open access object at ARCA (FIOCRUZ institutional repository):

<https://www.arca.fiocruz.br/>

Funding statement: This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001 - through a Master Degree scholarship.

Authorship statement: ECF and PEAAB made substantial contributions to conception and design; PGSB and PEAAB made substantial contributions to analysis and interpretation of data. All authors made substantial contributions to acquisition of data, and were involved in revising the final manuscript.

Conflict of interest disclosure

The authors declare no conflict of interests.

Ethics approval statement

All measures of protection and confidentiality of the participants were taken, based on the good clinical practice standards from Document of the Americas, and National Health Council regulatory standards for research with human beings contained in the Resolution No. 466/ december 2012. The project was approved in the ethics national system for research with human beings (<https://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>) with the number CAEE: 04870918.8.0000.5262.

Patient consent statement

Not applicable.

Permission to reproduce material from other sources

Not applicable.

Clinical trial registration

Not applicable.

What is already known

- Clinical pharmacists have beneficial effects preventing drug related problems in hospitalized patients, reducing length of stay and mortality.
- The lack of available clinical pharmacists to meet demands seems to be a universal problem, which requires the rationalization of the clinical pharmacists service.
- There are a few clinical pharmacy scores to predict adverse drug reactions or prescription incidents but none validated in infectious diseases patients.

What this study adds

- An updated prediction instrument for an infectious diseases population with moderate performance. Different from previous instruments, the current model is also able to update predictions along the hospital admission weeks.
- There is also a web calculator available to any user to make predictions and sort patients by priority.
- The instrument and its calculator are able to assist in the rationalization of clinical pharmacy services for this particular population.

Abstract

Aim: To validate and update the risk score originally developed at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, verifying its performance in an infectious disease population.

Methods: This is an observational study with consecutive selection of admission in a ward of participants with infectious diseases. Predictors were defined as age, number of medications, intravenous drugs, potentially dangerous drugs, renal dysfunction, liver dysfunction, use of nasogastric tube, nasogastric tube, gastrostomy feeding, jejunostomy feeding, oral enteral tube, total parenteral nutrition, cardiac or pulmonary dysfunction and immunosuppression. Outcome was defined as preventable prescription incidents by a clinical pharmacist. A GEE model was fit to make predictions each week.

Results: 219 patients participated in the study. 79.25% of the participants had prescription incidents in the first week of admission. Predictors of the updated model were number of drugs prescribed, number of intravenous drugs, use of tubes, truncated age at 36 years and week of hospitalization. The performance of the original model was poor. The update model's discrimination and calibration were moderate (overall AUC 0.74). A calculator to apply the model is available at <https://pedrobrasil.shinyapps.io/INDWELL/> .

Conclusion: The updated risk score enabled the user to make predictions at admission and along the weeks, allowing a priority weekly update for the clinical pharmacy intervention. The updated model has a moderate and satisfactory performance for infectious disease patients.

Introduction

Medication errors can be defined as any preventable event that can cause or lead to medication misuse or harm to the patient while the medication is under the control of a healthcare professional, patient, or consumer¹. Regarding hospitalized patients, this error occurs in approximately 5.7% of all medication administrations worldwide². In Brazil, these errors reached 30% of administered doses². In 2017 the World Health Organization (WHO) announced the Third Global Patient Safety Challenge, called Medication Without Harm during the second Global Summit of Health Ministers on Patient Safety. This initiative was implemented with the goal of reducing by 50% of serious and preventable drug-related harm globally by 2022³. Working together with WHO, the Brazilian regulatory agency *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (ANVISA) implemented VigMed in 2019, a system for reporting adverse drug events (ADE) and reporting medication errors in health services².

Implementing a clinical pharmacy service in hospitals is a strategy to reduce drug-related problems and increase patient safety⁴. Clinical pharmacy can be defined as an area of pharmacy focused on the science and practice of the rational use of medicines, in which pharmacists provide patient care, in order to optimize pharmacotherapy, promote health and well being, and prevent diseases⁵. The clinical pharmacy service has a positive impact on the patient's hospitalization, by reducing medication errors, reducing the risk of side effects, reducing drug interactions and the patient's length of stay. Additionally, clinical pharmacy improves the adequacy of prescriptions^{4,6}.

The inclusion of clinical pharmacists in acute patient medical care teams reduces 78% of preventable adverse events⁷. Clinical pharmacy positive outcomes include more opportunity to discuss each patient's medication needs⁴. High rates of acceptance of pharmaceutical interventions by medical staff avoids potential harm and improves patient care during hospitalization⁶. In addition, the global costs associated with medication errors can reach \$42 billion each year, accounting for nearly 1% of healthcare spending^{3,8}.

However, having a sufficient number of clinical pharmacists staff to meet the increasing needs is a true challenge⁹. The lack of correspondence between the

numbers of professionals and patients creates the need to prioritize the most critical cases¹⁰. Prediction models can be valuable tools for this purpose, estimating individual probabilities and helping identifying patients at high risk for intervention¹¹.

Predictive models are used to estimate the risk of an existing clinical condition (diagnosis) or to predict a condition that may occur in the future (prognosis)¹². These models ordinarily use a combination of clinical characteristics as predictors, such as age, sex and biomarkers¹³. Within the scope of clinical pharmacy, they are often used to identify patients at risk of adverse drug reactions, adverse drug events and medication errors¹⁴.

Among reviewed prediction instruments for clinical pharmacy¹⁵ there is a preference in including older patients^{15,18}. Additionally, there is no instruments exclusively developed and validated for infectious diseases patients¹⁵⁻¹⁷. There is no consensus among the reviewed research regarding their outcomes, ranging from adverse drug reaction (ADR), adverse drug events (ADE), drug-related problems (DRP) to medication errors (ME)^{15,18}. Additionally, there are still some difficulties with terms definitions and sometimes they are used interchangeably¹⁸. Furthermore, few from these reviewed research performed an internal validation step and only one study considered an external validation as part of the performance evaluation. Therefore, it is hard to have a reasonable idea how accurate these instruments are^{15,18}.

Many patients with infectious diseases use polypharmacy, including complex antibiotic, antiretroviral and antifungal regimens. In addition, they may have comorbidities, making treatment even more difficult²¹. Factors such as polypharmacy can increase the risk of harm to these patients¹⁹.

An instrument to assess drug-related outcome was developed in a Brazilian tertiary-level, high-complexity general hospital, with the objective of prioritizing hospitalized patients for clinical pharmacy intervention, classifying them as high-risk, moderate-risk, and low-risk²⁰. This instrument was applied in several hospital wards, such as pediatrics, oncology, psychiatry, neonatal, pediatric and adult intensive care unit (ICU)^{20,22,23}. However, so far, there is no evidence of its performance on infectious diseases patients. The aim of this research is to validate and update this clinical pharmacy risk score in a specialized institution of infectious diseases.

Methods

Evandro Chagas Infectious Diseases National Institute (INI) at Rio de Janeiro/Brazil is a high complexity hospital specialized at giving care to infectious diseases. In the study period before the facility reform, it was characterized as a tertiary public hospital, with 22 ward beds, plus 4 ICU beds with an average of 575 annual admissions. It received patients from all Rio de Janeiro metropolitan area including many neighboring cities. An observational follow-up study was carried out with sequential selection of participants from June 2019 to March 2020. All patients admitted to INI's ward were invited to participate in the research.

Inclusion criteria were: patients 18 years or older, who did not receive care from a clinical pharmacist and who signed a written consent to participate. The exclusion criteria were: length of stay of less than 24 hours; absence of medication use within the first 48 hours of hospitalization; patients who were admitted directly to the Intensive Care Unit (ICU) without going through the ward; patients transferred from the ICU to the ward. In case of readmission, the participant was not reinserted in the study, being considered only the first hospitalization.

The predictors used in the study were the same as the original risk score²⁰, namely: age, number of medications (excluding Dipyrene, Paracetamol, Metoclopramide, creams and salves), intravenous drugs (excluding Dipyrene, Paracetamol and Metoclopramide), potentially dangerous drugs, renal dysfunction (acute or chronic), liver dysfunction (liver failure or cirrhosis), use of nasoenteral tube (NET), nasogastric tube (NGT), gastrostomy feeding (GF), jejunostomy feeding (JF), oral enteral tube (OET), total parenteral nutrition (TPN), cardiac dysfunction (ejection fraction $\leq 35\%$ or shock), pulmonary dysfunction (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, mechanical ventilation, cystic fibrosis), immunosuppression and immunocompromise (transplant patient, hematology, oncology patient, HIV/AIDS, neutropenic or acute rheumatic disease).

The original risk classification assigns points according to the value of the predictors. From the sum of the predictors score, one may get the individual score and classify the patient as a high-risk patient (≥ 9); moderate risk patient (5 to 8); and low-risk patient (<5). The original (Martinbiancho's) score recommends clinical pharmacy

intervention for those at high risk (urgent) and moderate risk (non-urgent) patients, and observation only for low risk patients. In the original assessment, this score was obtained arbitrarily and the classification took place only at admission.

The outcome was defined as prescription incidents preventable by a clinical pharmacist, namely drug interactions and drug administrations that could lead to real harm to the patient with a potential severity of medium to very high. Additionally, medium or severe adverse drug reactions (ADRs) that could be prevented by a clinical pharmacist also was considered an outcome.

Data were collected from prescriptions and electronic medical records by a team of pharmacists and supervised pharmacy students. In case of incomplete data in the records, the information was collected by consulting the multidisciplinary team in regular meetings or the patient. To store the collected and manage data we used REDCap electronic data capture tools hosted at Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases²⁴.

Data collection regarding the predictors were carried out on the day of admission (D1), on the seventh day of hospitalization (D7) and every 7 days, until the end of the hospital stay. Data regarding the outcome was collected at D7 intending to state whether the outcome occurred in the previous seven days, then at every multiple of seven days in the same manner. The outcome was also checked at the end of the individual follow-up period which was defined as hospital discharge, transfer to the ICU, prolonged leave (patient leaving the hospital for a period longer than 24 hours) or death. In case of lack of information in the medical record, the possibility of using the closest record was defined, considering up to 72 hours before or after the moment referring to the evaluation.

The analyses were performed with R-project²⁵ software with the additional packages: epiDisplay; rms; givityR; geepack. The steps used in data analysis were: data inspection; study of missing data patterns; need for imputation; predictor coding; model specification; model estimation; evaluation of model performance; internal validation; model update; validation of the updated model and comparison of the performance of the original and updated model. The main approach used was through generalized equation models (GEE) for repeated measures with binary outcome (binomial distribution), adjusting for correlation. Model estimates were performed

through coefficient calculations, using maximum likelihood method. The final model was defined using the p-value of the model's analysis of variance and the lowest QIC value, representing the best fit model. Bootstrap techniques were employed to estimate optimism and limit possible overfitting. The following calibration measures were used: slope, intercept, mean error and calibration belt. The area under the ROC curve, R^2 and Brier score were used as discrimination measures. For the purpose of comparing the original model with the updated one, additionally to the calibration and discrimination measures comparison, the reclassification rates Integrated Discrimination Improvement (IDI) and Net Reclassification Index (NRI)²⁶ were performed.

Results

A total of 219 patients were screened, and 212 patients were analyzed (Figure 1). The cumulative incidence of patients with prescription incidents in the first week of hospitalization was 79.25% (Table 1). The study population was characterized by being mostly between 18 and 60 years old, being brown and male. Most were in their first hospitalization in the unit (Table 1). Also, the amount of subjects with comorbidities was high. The main diagnosis of Chagas Disease, Tuberculosis and HIV/AIDS were the most common. The latest with the higher prevalence among the participants. Most follow-ups ended due to hospital discharge and the average length of stay in the unit was 9 days (Table 1).

The prescription incidents increase as the amount of prescribed drugs also increases. Although less evident, the frequency of prescription incidents is also higher in the group with more intravenous medications. Most patients who did not have prescribed intravenous medications also had a higher frequency of prescription incidents during the first week of hospitalization (Table 2). In addition, most did not use tubes or parenteral nutrition (Table 2).

The median age was higher among the subjects with prescription incidents, however the frequency of outcomes were no different among the age categories of the original score (Table 2). No difference of outcomes were observed in the kidney, heart or lung problems, and most of the subjects were classified as

immunocompromised due to HIV/AIDS diagnosis. Only the number of prescribed drugs was identified as a significant univariate predictor of the original score when tested as a continuous variable (Table 2). According to the risk classification, 79.72% of the patients were allocated to the moderate and high risk groups, and would get clinical pharmacy care as recommended by the original score. However, neither the total score itself nor the risk group were predictors of prescription incidents (Table 2).

When observing the application of the risk score along the admission weeks, it was noted that over time the proportion of patients who used a large number of medications increased, and intravenous medications decreased. Over the weeks, there was no relevant change of the median overall score, however the frequencies of moderate and high risk groups increased slightly after the third week of admission (Table 3).

The trajectories from the initial risk groups (original score) at the time of hospitalization based on the presence or absence of incidents along the weeks show that there is a considerable overlap of prescription incidents over time. It is possible to see that a minority of patients that did not have prescription incidents in the preceding week may have prescription incidents in the following week (Figure 2A). Also, one may note beyond the overlap of the prescription incidents subjects may change risk groups in the following weeks (Figure 2B). It was also noticed that most patients arrive at hospital discharge belonging to the moderate risk group, thus with recommended clinical pharmacy intervention. (Figure 2B)

There was very little missing data, less than 1%, and no missing outcome. Therefore, for modeling purposes, either the most frequent category or median values were used for imputation when appropriate. The initial full model to be tested was a model with the risk groups (with possible group changing over time) representing the original model, the overall original score value (with possible changes over time) and a full model GEE estimating all predictors effect including admission time in weeks. The probabilities from the original overall score and risk groups were derived from the observed frequencies within these groups. During modeling processes, merging the tubes categories in “yes” or “no”, inserting a natural splines for the admission time in weeks substantially improved the modeling process. In the original model, all the predictors were categorized such as age, while in the updated model, the assessment

was carried out with continuous predictors. In the age predictor in particular, it was observed an increasing effect on the events probabilities between age 18 and 36, then a constant effect was observed. Despite the non-significant p-value from the Wald test of some predictors, and the low frequency of others, they were kept in the final model due to their clinical relevance or contribution to other parameters such as QIC or model variance (Table 4).

The performance parameters optimism in the updated model after bootstrap was very low. Therefore, no penalization was conducted. The original score model performance was very poor, both overall and in the first week subset (Table 5). Also, estimating performance from the score's observed probabilities yielded awkward results such as patients with score 9 had less risk of outcome than the patients with score 8 (Table 2).

The calibration performances from the original overall score are non interpretable as they are all estimated from the observed risks. Performance measures related to calibration progressively decrease over the weeks in both models, likely due to the progressively less subjects contributing to these periods. The overall performance of the updated model is moderate (Table 5 , Figure 3).

It was possible to see a relevant reclassification improvement both in the group with incidents and without incidents. The parameters were as follows: proportion of increase for events of 0.401; proportion of increase for non-events of 0.315; proportion of decrease for events of 0.599; proportion of decrease for non-events of 0.685; overall NRI of 0.1719; IDI of 0.015.

Discussion

The main results to be discussed are (a) the frequency of the prescription incidents are much higher than previously observed; (b) tubes or parenteral nutrition is a very strong predictor of prescription incidents to the point that predictions are closely 100% when tubes are in use; (c) prescription incidents frequency remains relatively stable over admission but its incidence changes as patients change the risk group; (d)

when a recommended methodology for model validation is applied a better understanding of performance and applicability is reached.

Currently, several terms are used to refer to incidents caused by the use of medications²⁷. The prediction models found in the literature so far define outcome as DRP, ADR, ADE, ME or potential adverse drug events usually as interchangeable^{15,18}. However, there is great heterogeneity in their definitions¹⁸. ADE can occur in 16.88% of patients during hospitalization, prolonging the hospital stay by an average of 2 days²⁸ which may not be true for ADR. The divergences in nomenclatures and definitions may make the incidences reported in these studies not comparable due to these conceptual differences.

When observing selected predictors to compose the existing prediction models, it is noticed that there is no consensus among the authors. A review on this topic¹⁸ demonstrates that most predictors are not repeated across the models. The most common predictors among the reviewed models are the number of drugs prescribed, which is present in 9 of the 11 studies analyzed, followed by age, cardiovascular disease and renal failure. However, the predictors number of drugs and age are very often categorized, with different instruments splitting the categories in different breakpoints. This makes it harder to interpret correctly the predictor effect and it is considered bad practice²⁹. The updated risk score in the current study both age and the number of drugs are present and used as continuous predictors, with the addition that age has a constant effect after 36 years old.

Still in the comparison of models in the review¹⁸, it is possible to see that Martimbiancho's risk score is the only prediction instrument with the use of tubes and parenteral nutrition as predictors^{15,18}. In an analysis of the occurrence of incidents related to the use of probes in ICU³⁰, 24.72% of the patients followed up suffered some incident related to the use of invasive devices, with 28.4% of these classified as mild harm to patients. In an integrative review³¹, all 7 studies reported drug administration processes deviations through gastrointestinal catheters. Among them, lack of protocols for the preparation of drugs, drug x drug interaction, diet x drug interaction, and non-allowed pharmaceutical form transformations. Such problems can lead to dose inaccuracy, contamination during drug handling, chemical and physical incompatibilities^{32,33}. The use of tubes as a predictor of prescription incidents had a

very strong effect and could be interpreted as a flag for pharmaceutical intervention when present. However, as very few patients actually used such devices, one must interpret this finding with caution as it is more likely to be a spurious finding in the final model specification.

In the original study, the score was applied only once during the hospital admission²⁰. This is common to all studies. However, when using variables that can change during a hospital stay, such as the number of medications prescribed, the assessment could be performed at regular intervals¹⁸. Applying it more than once proved necessary as the patient's severity is constantly changing. It means that a recently admitted patient X may have higher score than patient Y when patient Y was admitted, however patient Y may have higher score than patient X when X was admitted and thus Y should be prioritized. The continuous reassessment of patients can mean a reorganization of priorities and care for the individual who is in need of follow-up at the moment in question.

Another process that is important to be inserted in the clinical pharmacy routine at each transition of care, including hospital discharge is medication reconciliation³⁴. Studies show that prescription errors that occur on hospital admission can occur in up to 67% of cases and that errors that can lead to adverse drug events after discharge can be even higher, exceeding the rate of 70%³⁵. Medication reconciliation is considered a beneficial practice, being able to reduce drug-related problems³⁶.

The development of a predictive algorithm to identify patients at risk of suffering serious harm related to drug use ranks fourth on the list of research priorities for drug safety³⁷. However, the assessment of the quality of existing prediction models shows that there are many aspects that can jeopardize the model's development, validation and applicability¹⁵. Using the tools Prediction model Risk Of Bias Assessment Tool (PROBAST) and Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD) are important, as they make explicit key concepts for the development of predictive tools. The first is used to assess the risk of bias and the applicability of predictive models, while the second consists of a list of items necessary for a clear and detailed description of how the study was carried out^{38,39}. Bad practices in developing and validating prediction models may lead to biased models, that is, models either with unknown or likely with overestimated

performance, skewed or unrealistic predictions. At the bottom line, biased models may not be applicable or may be misleading in the process of decision making⁴⁰. An effective prediction model must have a defined clear score, be easy to use and have integration with the electronic medical record¹⁵.

The results of the current study demonstrate that the original Martinbiancho's score was not sufficiently studied, and its performance makes it impossible for it to effectively select patients for pharmaceutical intervention in INI's population. This is the main drive to update the original score for the sake of its applicability. In addition to Martinbiancho's original score, several other tools for predicting drug-related incidents set their predictor scores on consensus¹⁵. Furthermore, Martimbiancho's original score²⁰ did not explicitly say how its thresholds were defined, so it seems the predictors scores and the risk group thresholds were arbitrarily set. This seems to be a more or less frequent practice in the field as there are many instrument based on consensus.¹⁵ These practices are considered limitations and are capable of weakening the use of predictive models and making their comparability impossible.¹⁵

Other studies that used Martinbiancho's original score had conflicting conclusions, even with most of their patients being selected to be monitored by the clinical pharmacy, reaching rates above 70% of hospitalized patients^{22,23}. When a clinical pharmacy is not able to intervene in, let's say, more than 20%, the need to intervene in 70% becomes a serious issue. That does not mean that the prediction is bad, but some applicability issues were not considered. For example, the instrument may have a good performance but most of the patients are really at high risk. Instead of grouping the patients in risk groups, one workaround is to assign the estimated risk to each patient, order the patients in the decreasing risk and select, in the example, the top 20%.

The study has a limitation of lack of external validation of the updated model. From the external validation, it will be possible to obtain a better understanding of the model's predictive performance and its applicability.

The lack of integration of the developed instrument with the electronic medical record can hinder the use of the model by the unit's professionals. Practicality is reduced and consultation of a list of priority patients is restricted to the pharmacy.

The number of participating patients was lower than expected in the research planning. This was due to the need to interrupt the recruitment of patients for the study three months ahead of schedule, due to the Covid-19 pandemic.

Updating the original model allowed the development of a specific predictive model for patients with infectious diseases, which has not been described in the literature so far. The developed application allows the ranking of patients according to the estimated possibility of having an incident related to the use of medications and facilitates the periodic reassessment of patients.

Conclusion

The updated risk score originally developed at the Hospital das Clínicas in Porto Alegre made it possible to prepare a model for predicting incidents related to the use of specific medications for patients with infectious diseases. The model has a moderate and satisfactory performance to be used by units that do not have any model and need to prioritize patients at risk, due to the high demand for care and few professionals qualified to monitor the patients. The model has the advantage of being adjustable according to the evolution of patients under follow-up and an admission of new patients over time. The use of the updated model is facilitated by the calculator available on the web at <https://pedrobrasil.shinyapps.io/INDWELL/> , where one can also find a calculator of the original model. The application developed in the study is simple, and can be filled in an intuitive way, eliminating the need to fill it out by a specific professional. In addition, the score is automatically calculated according to the information provided.

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

Funding information

This study was partially funded by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) through a Master Degree scholarship.

Data availability statement

Data will become available as soon the manuscript is accepted as open access object at ARCA (FIOCRUZ institutional repository): <https://www.arca.fiocruz.br/>

References

1. Medication Errors Related to CDER-Regulated Drug Products. FDA. Published February 11, 2020. Accessed August 9, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/medication-errors-related-cder-regulated-drug-products>
2. BRASIL. Boletim de Farmacovigilância: Erros de Medicação. Published online 2019. Accessed August 9, 2021. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-08.pdf/view>
3. World Health Organization, ed. Patient Safety: Making health care safer. Published online 2017.
4. Vinterflod C, Gustafsson M, Mattsson S, Gallego G. Physicians' perspectives on clinical pharmacy services in Northern Sweden: a qualitative study. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):35. doi:10.1186/s12913-018-2841-3
5. Brasil. *Conselho Federal de Farmácia.*; 2013. Accessed August 13, 2021. <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>
6. Lombardi N, Wei L, Ghaleb M, et al. Evaluation of the implementation of a clinical pharmacy service on an acute internal medicine ward in Italy. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):259. doi:10.1186/s12913-018-2988-y
7. Jacobi J. Farmacéuticos Clínicos: Profissionais Esenciais del Equipo de Atención Clínica. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2016;27(5):578-584. doi:10.1016/j.rmclc.2016.09.004
8. Alomi YA, Al-Jarallah SM, Bahadig FA. Cost-efficiency of Clinical Pharmacy Services at Ministry of Health Hospital, Riyadh City, Saudi Arabia. *Pharmacol Toxicol Biomed Rep.* 2019;5(3s):S20-S22. doi:10.5530/PTB.2019.5.33
9. Rodrigues AT. Farmácia Clínica como Ferramenta de Segurança em Unidade de Terapia Intensiva. Published online 2017. Accessed May 22, 2020. http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/324332/1/Rodrigues_Aline_Teotonio_D.pdf

10. Lewis P. Right patient, right time, right pharmacist: the time for clinical prioritisation tools? *Eur J Hosp Pharm.* 2017;24(6):314-314. doi:10.1136/ejhpharm-2017-001395
11. Welten M, de Kroon MLA, Renders CM, et al. Repeatedly measured predictors: a comparison of methods for prediction modeling. *Diagn Progn Res.* 2018;2:5. doi:10.1186/s41512-018-0024-7
12. Bonnett LJ, Snell KIE, Collins GS, Riley RD. Guide to presenting clinical prediction models for use in clinical settings. *BMJ.* 2019;365:l737. doi:10.1136/bmj.l737
13. Steyerberg EW, Moons KGM, van der Windt DA, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: Prognostic Model Research. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001381. doi:10.1371/journal.pmed.1001381
14. Geeson C, Wei L, Franklin BD. Development and performance evaluation of the Medicines Optimisation Assessment Tool (MOAT): a prognostic model to target hospital pharmacists' input to prevent medication-related problems. *BMJ Qual Saf.* 2019;28(8):645-656. doi:10.1136/bmjqs-2018-008335
15. Botelho SF, Neiva Pantuzza LL, Marinho CP, Moreira Reis AM. Prognostic prediction models and clinical tools based on consensus to support patient prioritization for clinical pharmacy services in hospitals: A scoping review. *Res Soc Adm Pharm.* 2021;17(4):653-663. doi:10.1016/j.sapharm.2020.08.002
16. Kiguba R, Karamagi C, Bird SM. Incidence, risk factors and risk prediction of hospital-acquired suspected adverse drug reactions: a prospective cohort of Ugandan inpatients. *BMJ Open.* 2017;7(1):e010568. doi:10.1136/bmjopen-2015-010568
17. Vila Torres E, Pérez Anchordoqui D, Porta Oltra B, JiménezTorres NV. Preliminary prediction model for identifying patients with the possibility of pharmacotherapy improvement. *Farm Hosp Engl Ed.* 2010;34(6):298-302. doi:10.1016/S2173-5085(10)70023-X
18. Falconer N, Barras M, Cottrell N. Systematic review of predictive risk models for adverse drug events in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol.*

- 2018;84(5):846-864. doi:10.1111/bcp.13514
19. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos, ed. Polifarmácia: Quando Muito é Demais? *Bol ISMP*. 2018;7:2-5. Accessed August 19, 2021. <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2018/12/BOLETIM-ISMP-NOVEMBRO.pdf>
 20. Martinbiancho JK, Zuckermann J, Mahmud SDP, et al. Development of risk score to hospitalized patients for clinical pharmacy rationalization in a high complexity hospital. *Lat Am J Pharm*. 2011;30(7):1342-1347. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L363009750>
 21. Benetti JL, Benetti C, Rodrigues AF, et al. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes da unidade de infectologia de um hospital universitário / Potential drug interactions in patients' prescriptions in the infectious disease unit of a university hospital. *Braz J Health Rev*. 2021;4(3):11118-11133. doi:10.34119/bjhrv4n3-118
 22. Portela MP. Escore de Risco Terapêutico na Seleção de Pacientes para Acompanhamento e Análise Farmacoterapêutica em Unidade de Terapia Intensiva. Published online 2017.
 23. Salim S, Gillespie U, Nielsen E. Screeningsverktyg för att prioritera inlagda patienter med behov av kliniska farmaceuters intervention på sjukhus. Published online 2020. Accessed August 19, 2021. <https://www.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A1481931&dswid=7975>
 24. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-381. doi:10.1016/j.jbi.2008.08.010
 25. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing; 2021. <https://www.R-project.org/>
 26. Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new

- biomarkers. *Stat Med.* 2011;30(1):11-21. doi:10.1002/sim.4085
27. Falconer N, Barras M, Martin J, Cottrell N. Defining and classifying terminology for medication harm: a call for consensus. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;75(2):137-145. doi:10.1007/s00228-018-2567-5
28. Dalton K, Byrne S. Role of the pharmacist in reducing healthcare costs: current insights. *Integr Pharm Res Pract.* 2017;6:37. doi:10.2147/IPRP.S108047
29. Steyerberg E. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating.* 2nd ed. Springer; 2020.
30. Barcellos R de A, Brandalise M, Funck LS, Schmitz T dos SD. Prevalência de Eventos Adversos e fatores relacionados à perda acidental de dispositivos invasivos em um Centro de Terapia Intensiva. *Res Soc Dev.* 2021;10(11):e165101118378-e165101118378. doi:10.33448/rsd-v10i11.18378
31. Higa CML, Cheade M de FM, Júnior MAF, Flores VGT, Cardoso AI de Q, Benites PT. Erros na administração de medicamentos por cateteres gastrintestinais: revisão integrativa. *Saúde E Desenvolv Hum.* 2021;9(1). Accessed September 21, 2021. https://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/saude_desenvolvimento/article/view/6463
32. Costa PQ da, Lima JES de, Coelho HLL. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. *Braz J Pharm Sci.* 2009;45:57-66. doi:10.1590/S1984-82502009000100007
33. Secoli SR, Pérez-Esquirol E, de las Heras-Matellán MJ, Vendrell-Bosh L, Ballarín-Alins E. Incompatibilidades en la terapia intravenosa: ¿qué hacer para prevenirlas? *Enferm Clínica.* 2009;19(6):349-353. doi:10.1016/j.enfcli.2009.07.003
34. Imfeld-Isenegger TL, Studer H, Ceppi MG, et al. Detection and resolution of drug-related problems at hospital discharge focusing on information availability – a retrospective analysis. *Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen.* Published online September 15, 2021. doi:10.1016/j.zefq.2021.08.004

35. Holbrook A, Bannerman H, Ahmed A, et al. Evaluation of a Novel Audit Tool for Medication Reconciliation at Hospital Discharge. *Can J Hosp Pharm.* 2019;72(6):421-427. Accessed September 29, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6910843/>
36. Pourrat X, Leyrat C, Allenet B, et al. Effectiveness of a multicomponent pharmacist intervention at hospital discharge for drug-related problems: A cluster randomised cross-over trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(12):2441-2454. doi:10.1111/bcp.14349
37. Sheikh A, Rudan I, Cresswell K, et al. Agreeing on global research priorities for medication safety: an international prioritisation exercise. *J Glob Health.* 2019;9(1):1-11. doi:10.7189/jogh.09.010422
38. Collins GS, Dhiman P, Navarro CLA, et al. Protocol for development of a reporting guideline (TRIPOD-AI) and risk of bias tool (PROBAST-AI) for diagnostic and prognostic prediction model studies based on artificial intelligence. *BMJ Open.* 2021;11(7):e048008. doi:10.1136/bmjopen-2020-048008
39. Moons KGM, Wolff RF, Riley RD, et al. PROBAST: A Tool to Assess Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies: Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med.* 2019;170(1):W1-W33. doi:10.7326/M18-1377
40. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, et al. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. *Ann Intern Med.* 2019;170(1):51-58. doi:10.7326/M18-1376

Tables

Table 1 - Sample description at hospital admission by presence or absence of any preventable prescription incident in the first week of admission.

| | No | Yes | Total |
|--------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Total | 44 | 168 | 212 |
| Age | | | |
| median (IQR) | 38.50 (30.25 - 58.50) | 45.50 (35.00 - 58.00) | 44.00 (33.00 - 58.00) |
| Age | | | |
| [18,39] | 22 (50.00) | 59 (35.12) | 81 (38.21) |
| (39,60] | 11 (25.00) | 70 (41.67) | 81 (38.21) |
| (60,80] | 9 (20.45) | 38 (22.62) | 47 (22.17) |
| (80,102] | 2 (4.55) | 1 (0.60) | 3 (1.42) |
| Sex | | | |
| Female | 12 (27.27) | 69 (41.07) | 81 (38.21) |
| Male | 32 (72.73) | 99 (58.93) | 131 (61.79) |
| Race | | | |
| Black | 12 (27.27) | 35 (20.83) | 47 (22.17) |

| | | | |
|--|------------|-------------|-------------|
| Brown | 14 (31.82) | 85 (50.60) | 99 (46.70) |
| White | 18 (40.91) | 48 (28.57) | 66 (31.13) |
| Education | | | |
| Up to 5 years | 11 (25.00) | 53 (31.74) | 64 (30.33) |
| Between 6 and 8 | 9 (20.45) | 39 (23.35) | 48 (22.75) |
| Between 9 and 11 | 15 (34.09) | 52 (31.14) | 67 (31.75) |
| Over 11 | 7 (15.91) | 20 (11.98) | 27 (12.80) |
| Ignored | 2 (4.55) | 3 (1.80) | 5 (2.37) |
| Number of Hospitalizations in the last year | | | |
| 0 | 27 (61.36) | 100 (59.52) | 127 (59.91) |
| 1 | 13 (29.55) | 52 (30.95) | 65 (30.66) |
| 2 | 2 (4.55) | 10 (5.95) | 12 (5.66) |
| 3 | 1 (2.27) | 4 (2.38) | 5 (2.36) |
| 4 | 0 (0.00) | 2 (1.19) | 2 (0.94) |
| 5 or more | 1 (2.27) | 0 (0.00) | 1 (0.47) |
| Was there a hospital stay in the last 30 days? | | | |
| No | 38 (86.36) | 152 (90.48) | 190 (89.62) |

| | | | |
|---------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Yes | 6 (13.64) | 16 (9.52) | 22 (10.38) |
| Do you use illicit drugs? | | | |
| No | 39 (88.64) | 144 (85.71) | 183 (86.32) |
| Yes | 5 (11.36) | 24 (14.29) | 29 (13.68) |
| Do you use intravenous illicit drugs? | | | |
| No | 44 (100.00) | 166 (98.81) | 210 (99.06) |
| Yes | 0 (0.00) | 2 (1.19) | 2 (0.94) |
| Tobacco use? | | | |
| Ignored | 0 (0.00) | 2 (1.19) | 2 (0.94) |
| No | 32 (72.73) | 135 (80.36) | 167 (78.77) |
| Yes | 12 (27.27) | 31 (18.45) | 43 (20.28) |
| Alcohol use? | | | |
| Ignored | 0 (0.00) | 3 (1.79) | 3 (1.42) |
| No | 29 (65.91) | 121 (72.02) | 150 (70.75) |
| Yes | 15 (34.09) | 44 (26.19) | 59 (27.83) |
| Comorbidities? | | | |

| | | | |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| No | 16 (36.36) | 24 (14.29) | 40 (18.87) |
| Yes | 28 (63.64) | 144 (85.71) | 172 (81.13) |
| Chagas disease | | | |
| No | 44 (100.00) | 143 (85.12) | 187 (88.21) |
| Yes | 0 (0.00) | 25 (14.88) | 25 (11.79) |
| Leishmaniasis | | | |
| No | 43 (97.73) | 167 (99.40) | 210 (99.06) |
| Yes | 1 (2.27) | 1 (0.60) | 2 (0.94) |
| Paracoccidioidomycosis | | | |
| No | 44 (100.00) | 165 (98.21) | 209 (98.58) |
| Yes | 0 (0.00) | 3 (1.79) | 3 (1.42) |
| HTLV | | | |
| No | 41 (93.18) | 165 (98.21) | 206 (97.17) |
| Yes | 3 (6.82) | 3 (1.79) | 6 (2.83) |
| Sporotrichosis | | | |
| No | 44 (100.00) | 164 (97.62) | 208 (98.11) |

| | | | |
|--------------------------|------------|-------------|-------------|
| Yes | 0 (0.00) | 4 (2.38) | 4 (1.89) |
| Tuberculosis | | | |
| No | 38 (86.36) | 143 (85.12) | 181 (85.38) |
| Yes | 6 (13.64) | 25 (14.88) | 31 (14.62) |
| HIV/AIDS | | | |
| No | 22 (50.00) | 69 (41.07) | 91 (42.92) |
| Yes | 22 (50.00) | 99 (58.93) | 121 (57.08) |
| Hospitalization outcome | | | |
| Death | 0 (0.00) | 5 (2.98) | 5 (2.36) |
| Extended leave | 0 (0.00) | 2 (1.19) | 2 (0.94) |
| Hospital discharge | 41 (93.18) | 138 (82.14) | 179 (84.43) |
| Transfer to another unit | 0 (0.00) | 13 (7.74) | 13 (6.13) |
| Transfer to ICU | 3 (6.82) | 10 (5.95) | 13 (6.13) |
| Length of stay (days) | | | |
| [0,7] | 25 (56.82) | 61 (36.75) | 86 (40.95) |
| (7,14] | 12 (27.27) | 60 (36.14) | 72 (34.29) |
| (14,21] | 5 (11.36) | 18 (10.84) | 23 (10.95) |

| | | | |
|---------|----------|-----------|-----------|
| (21,28] | 1 (2.27) | 13 (7.83) | 14 (6.67) |
| (28,35] | 0 (0.00) | 7 (4.22) | 7 (3.33) |
| (35,42] | 1 (2.27) | 5 (3.01) | 6 (2.86) |
| (42,49] | 0 (0.00) | 2 (1.20) | 2 (0.95) |

Length of stay (days)

| | | | |
|--------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| median (IQR) | 5.50 (3.00 - 12.25) | 10.00 (6.00 - 16.00) | 9.00 (5.00 - 15.00) |
|--------------|---------------------|----------------------|---------------------|

Table 2 - Description of the predictors and Martinbiancho's risk score by preventable prescription incidents in the first week in hospitalization.

| | No | Yes | Total | Test stat. | P.Value |
|------------------------------|------------|------------|--------------|----------------------------|---------|
| Total | 44 | 168 | 212 | | |
| Number of prescription drugs | | | | Fisher's exact test | 0.0738 |
| 0-5 | 19 (32.20) | 40 (67.80) | 59 (100.00) | | |
| 6-10 | 19 (17.92) | 87 (82.08) | 106 (100.00) | | |
| 11-15 | 6 (14.29) | 36 (85.71) | 42 (100.00) | | |
| 16 or More | 0 (0.00) | 5 (100.00) | 5 (100.00) | | |
| Number of prescription drugs | | | | t-test (210 df) = 2.239 | 0.0262 |

| | | | |
|-----------|-------------|-------------|-------------|
| mean (SD) | 6.93 (3.32) | 8.22 (3.42) | 7.95 (3.43) |
|-----------|-------------|-------------|-------------|

| | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|--------|
| Intravenous drugs | | | | Chisq. (2 df) = 1.290 | 0.5247 |
| 1-3 | 24 (24.00) | 76 (76.00) | 100 (100.00) | | |
| 4 or More | 15 (18.52) | 66 (81.48) | 81 (100.00) | | |
| None | 5 (16.13) | 26 (83.87) | 31 (100.00) | | |
| Number of intravenous drugs | | | | Ranksum test | 0.9478 |
| median (IQR) | 3.00 (1.00 - 5.00) | 3.00 (1.00 - 5.00) | 3.00 (1.00 - 5.00) | | |

| | | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|--------|
| Does the patient use potentially dangerous drugs? | | | | Fisher's exact test | 0.3458 |
| No | 39 (22.54) | 134 (77.46) | 173 (100.00) | | |
| 1 | 4 (11.76) | 30 (88.24) | 34 (100.00) | | |
| 2 or More | 1 (20.00) | 4 (80.00) | 5 (100.00) | | |
| The patient uses: | | | | Fisher's exact test | 0.5860 |
| No catheter | 44 (21.26) | 163 (78.74) | 207 (100.00) | | |
| NET, NGT, JF, OET or GF | 0 (0.00) | 5 (100.00) | 5 (100.00) | | |
| TPN | 0 (NaN) | 0 (NaN) | 0 (NaN) | | |
| Age | | | | Ranksum test | 0.0964 |
| median (IQR) | 38.50 (30.25 - 58.50) | 45.50 (35.00 - 58.00) | 44.00 (33.00 - 58.00) | | |

| | | | | | |
|---|------------|-------------|--------------|--------------------------|--------|
| Age | | | | Chisq. (1 df) = 0.000 | 1.0000 |
| 15-65 Years | 37 (20.79) | 141 (79.21) | 178 (100.00) | | |
| > 65 Years | 7 (20.59) | 27 (79.41) | 34 (100.00) | | |
| Does the patient have a kidney and/or liver problem? | | | | Chisq. (1 df) = 0.000 | 1.0000 |
| No | 36 (20.93) | 136 (79.07) | 172 (100.00) | | |
| Yes | 8 (20.00) | 32 (80.00) | 40 (100.00) | | |
| Does the patient have heart and/or lung problems? | | | | Chisq. (1 df) = 0.859 | 0.3540 |
| No | 40 (22.10) | 141 (77.90) | 181 (100.00) | | |

| | | | | | |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|--------|
| Yes | 4 (12.90) | 27 (87.10) | 31 (100.00) | | |
| Patient has immunosuppression/immuno compromise? | | | | Chisq. (1 df) = 0.058 | 0.8103 |
| No | 18 (22.22) | 63 (77.78) | 81 (100.00) | | |
| Yes | 26 (19.85) | 105 (80.15) | 131 (100.00) | | |
| Martinbiancho's total score | | | | Ranksum test | 0.0691 |
| median (IQR) | 6.00 (4.00 - 7.00) | 6.00 (5.00 - 8.00) | 6.00 (5.00 - 8.00) | | |
| Martinbiancho's total score | | | | Fisher's exact test | 0.7582 |

| | | | |
|----|-----------|------------|-------------|
| 2 | 2 (33.33) | 4 (66.67) | 6 (100.00) |
| 3 | 4 (36.36) | 7 (63.64) | 11 (100.00) |
| 4 | 7 (26.92) | 19 (73.08) | 26 (100.00) |
| 5 | 8 (24.24) | 25 (75.76) | 33 (100.00) |
| 6 | 8 (18.60) | 35 (81.40) | 43 (100.00) |
| 7 | 6 (15.38) | 33 (84.62) | 39 (100.00) |
| 8 | 5 (15.62) | 27 (84.38) | 32 (100.00) |
| 9 | 4 (23.53) | 13 (76.47) | 17 (100.00) |
| 10 | 0 (0.00) | 4 (100.00) | 4 (100.00) |
| 11 | 0 (NaN) | 0 (NaN) | 0 (NaN) |
| 12 | 0 (NaN) | 0 (NaN) | 0 (NaN) |

13 0 (0.00) 1 (100.00) 1 (100.00)

Martinbiancho's Risk Group

Chisq. (2 df) = 0.2292
2.946

Low risk 13 (30.23) 30 (69.77) 43 (100.00)

Moderate risk 27 (18.37) 120 (81.63) 147 (100.00)

High risk 4 (18.18) 18 (81.82) 22 (100.00)

Table 3 - Description of predictors and Martinbiancho's risk score for predicting prescription incidents per week of hospitalization.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | ≥5 | Total |
|------------------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| Total | 212 | 134 | 69 | 33 | 24 | 472 |
| Number of prescription drugs | | | | | | |
| 0-5 | 59 (27.83) | 23 (17.16) | 12 (17.39) | 3 (9.09) | 0 (0.00) | 97 (20.55) |
| 6-10 | 106 (50.00) | 70 (52.24) | 32 (46.38) | 13 (39.39) | 7 (29.17) | 228 (48.31) |
| 11-15 | 42 (19.81) | 34 (25.37) | 19 (27.54) | 11 (33.33) | 10 (41.67) | 116 (24.58) |
| 16 or More | 5 (2.36) | 7 (5.22) | 6 (8.70) | 6 (18.18) | 7 (29.17) | 31 (6.57) |
| Number of prescription drugs | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| mean (SD) | 7.95 (3.43) | 9.01 (3.93) | 9.58 (4.10) | 11.09 (4.37) | 12.96 (3.72) | 8.96 (3.96) |
| Intravenous drugs | | | | | | |
| 1-3 | 100 (47.17) | 61 (45.52) | 28 (40.58) | 13 (39.39) | 9 (37.50) | 211 (44.70) |
| 4 or More | 81 (38.21) | 27 (20.15) | 11 (15.94) | 6 (18.18) | 5 (20.83) | 130 (27.54) |
| None | 31 (14.62) | 46 (34.33) | 30 (43.48) | 14 (42.42) | 10 (41.67) | 131 (27.75) |
| Number of intravenous drugs | | | | | | |
| median (IQR) | 3.00 (1.00 - 5.00) | 1.00 (0.00 - 3.00) | 1.00 (0.00 - 3.00) | 1.00 (0.00 - 3.00) | 2.00 (0.00 - 3.00) | 2.00 (0.00 - 4.00) |
| Does the patient use potentially dangerous drugs? | | | | | | |

| | | | | | | |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| No | 173 (81.60) | 110 (82.09) | 59 (85.51) | 31 (93.94) | 21 (87.50) | 394 (83.47) |
| 1 | 34 (16.04) | 23 (17.16) | 8 (11.59) | 2 (6.06) | 2 (8.33) | 69 (14.62) |
| 2 or More | 5 (2.36) | 1 (0.75) | 2 (2.90) | 0 (0.00) | 1 (4.17) | 9 (1.91) |
| The patient uses: | | | | | | |
| No catheter | 207 (97.64) | 121 (90.30) | 63 (91.30) | 29 (87.88) | 23 (95.83) | 443 (93.86) |
| NET, NGT, JF, OET or GF | 5 (2.36) | 11 (8.21) | 4 (5.80) | 3 (9.09) | 1 (4.17) | 24 (5.08) |
| TPN | 0 (0.00) | 2 (1.49) | 2 (2.90) | 1 (3.03) | 0 (0.00) | 5 (1.06) |
| Age | | | | | | |
| median (IQR) | 44.00 (33.00 - 58.00) | 43.00 (33.00 - 57.00) | 43.00 (35.00 - 57.00) | 43.00 (36.00 - 57.00) | 45.00 (39.50 - 58.00) | 43.50 (33.00 - 57.00) |

Age

| | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|
| 15-65 Years | 178 (83.96) | 119 (88.81) | 59 (85.51) | 29 (87.88) | 20 (83.33) | 405 (85.81) |
| > 65 Years | 34 (16.04) | 15 (11.19) | 10 (14.49) | 4 (12.12) | 4 (16.67) | 67 (14.19) |

Does the patient have a kidney and/or liver problem?

| | | | | | | |
|-----|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|
| No | 172 (81.13) | 112 (83.58) | 58 (84.06) | 28 (84.85) | 20 (83.33) | 390 (82.63) |
| Yes | 40 (18.87) | 22 (16.42) | 11 (15.94) | 5 (15.15) | 4 (16.67) | 82 (17.37) |

Does the patient have heart and/or lung problems?

| | | | | | | |
|----|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|
| No | 181 (85.38) | 114 (85.07) | 59 (85.51) | 28 (84.85) | 15 (62.50) | 397 (84.11) |
|----|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|

| | | | | | | |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Yes | 31 (14.62) | 20 (14.93) | 10 (14.49) | 5 (15.15) | 9 (37.50) | 75 (15.89) |
| Patient has immunosuppression/immuno compromise? | | | | | | |
| No | 81 (38.21) | 49 (36.57) | 22 (31.88) | 10 (30.30) | 11 (45.83) | 173 (36.65) |
| Yes | 131 (61.79) | 85 (63.43) | 47 (68.12) | 23 (69.70) | 13 (54.17) | 299 (63.35) |
| Martinbiancho's total score | | | | | | |
| median (IQR) | 6.00 (5.00 - 8.00) | 6.00 (5.00 - 7.00) | 6.00 (5.00 - 7.00) | 6.00 (5.00 - 8.00) | 7.00 (5.00 - 8.00) | 6.00 (5.00 - 7.00) |
| Martinbiancho's Risk Group | | | | | | |
| Low risk | 43 (20.28) | 30 (22.39) | 13 (18.84) | 5 (15.15) | 2 (8.33) | 93 (19.70) |

| | | | | | | |
|----------------------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| Moderate risk | 147 (69.34) | 89 (66.42) | 49 (71.01) | 24 (72.73) | 18 (75.00) | 327 (69.28) |
| High risk | 22 (10.38) | 15 (11.19) | 7 (10.14) | 4 (12.12) | 4 (16.67) | 52 (11.02) |
| Presence of incident in the week | | | | | | |
| No | 53 (25.00) | 56 (41.79) | 29 (42.03) | 14 (42.42) | 9 (37.50) | 161 (34.11) |
| Yes | 159 (75.00) | 78 (58.21) | 40 (57.97) | 19 (57.58) | 15 (62.50) | 311 (65.89) |

Table 4 - Final GEE model for prescription incidents with predictors, coefficients and standard errors.

| | Estimate | Std.err | Wald | Pr(> W) |
|---|----------------------|------------------|------------------------|--------------------|
| (Intercept) | -1.5864 | 1.1054 | 2.0596 | 0.1512 |
| Number of prescription drugs | 0.0836 | 0.027 | 9.5912 | 0.002 |
| Number of intravenous drugs | -0.0376 | 0.0305 | 1.5219 | 0.2173 |
| The patient uses: NET, NGT, JF, OET, GF or TPN | 450359914229196 8 | 6271572.002 5 | 5156637827669264 64 | 0 |
| Age truncated at 36 | 0.0726 | 0.0336 | 4.6685 | 0.0307 |
| Hospitalization week (spline 1) | 0.0035 | 0.2692 | 2e-04 | 0.9897 |
| Hospitalization week (spline 2) | 0.3757 | 0.8944 | 0.1764 | 0.6744 |
| Hospitalization week (spline 3) | 4.5427 | 1.4196 | 10.2399 | 0.0014 |

NET: Naso-enteral tube; NGT: Nasogastric tube; GF: Gastrostomy feeding; JF: Jejunostomy feeding; OET: Oral-enteral tube; TPN: Total parenteral nutrition; Std.err: Standard error; Pr(>|W|): Wald's test p-value

Table 5 - Original and updated final model discrimination and calibration performance, overall and from the first to fourth week of hospital admission.

| Model | Subset | C (ROC) | R2 | Brier | Intercept | Slope | E _{max} | E ₉₀ | E _{avg} |
|----------|-------------|---------|---------|--------|-----------|---------|------------------|-----------------|------------------|
| Original | Overall | 0.6492 | 0.0887 | 0.1214 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| - | First week | 0.5655 | -0.0367 | 0.1659 | 0.4239 | 0.5078 | 0.1152 | 0.102 | 0.0646 |
| - | Second week | 0.7037 | 0.1335 | 0.1131 | -0.2818 | 1.2403 | 0.0844 | 0.0631 | 0.0267 |
| - | Third week | 0.8726 | 0.1911 | 0.0761 | -0.4763 | 1.842 | 0.2456 | 0.0949 | 0.0787 |
| - | Fourth week | 1 | 0.2609 | 0.0344 | -9.4471 | 15.0928 | 0.5031 | 0.1735 | 0.1531 |
| Updated | Overall | 0.74 | 0.1639 | 0.1181 | -0.4337 | 1.4107 | 0.1258 | 0.052 | 0.0278 |
| - | First week | 0.6459 | 0.0843 | 0.1554 | -0.1147 | 1.0683 | 0.0936 | 0.03 | 0.0125 |
| - | Second week | 0.7366 | 0.1649 | 0.1139 | -0.4538 | 1.4621 | 0.2005 | 0.0774 | 0.0456 |
| - | Third week | 0.8076 | 0.1289 | 0.0853 | -0.5263 | 1.652 | 0.1292 | 0.1094 | 0.0662 |
| - | Fourth week | 0.9194 | 0.229 | 0.0477 | -1.7195 | 2.4714 | 0.1312 | 0.0945 | 0.0552 |

E_{max} = Maximum error; E₉₀ = 90th percentile error; E_{avg} = Average error.

Figure legends

Figure 1: Inclusion and exclusion flow diagram.

Figure 2: Sankey follow-up plots showing (A) the prescription incidents over time and (B) the change of the original score classification over time.

Figure 3: Overall and admission week calibration belts for the updated model.

Figure 1: Inclusion and exclusion flow diagram.

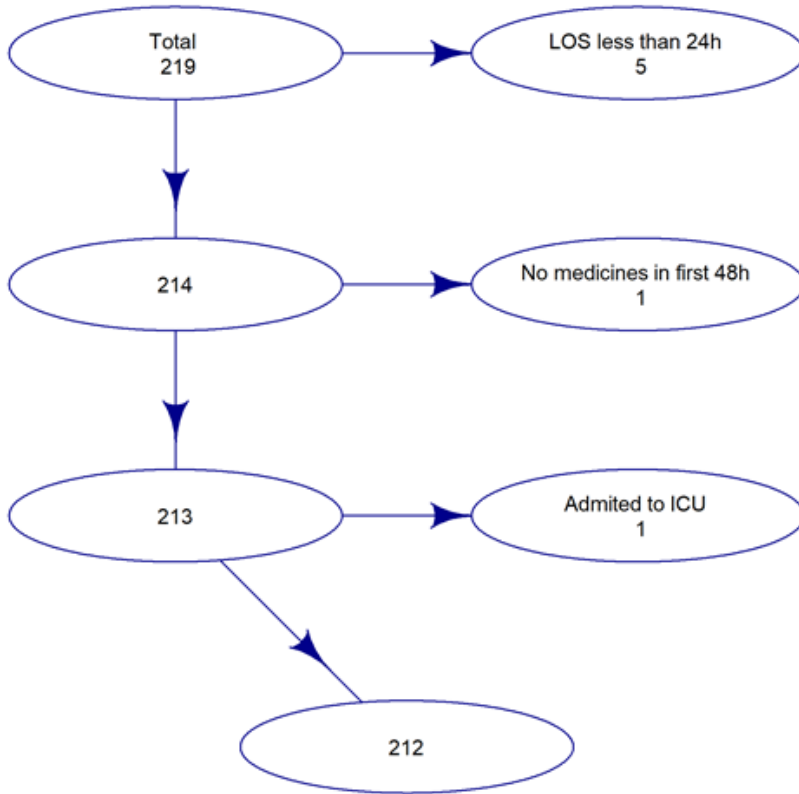


Figure 2: Sankey follow-up plots showing (A) the prescription incidents over time and (B) the change of the original score classification over time.

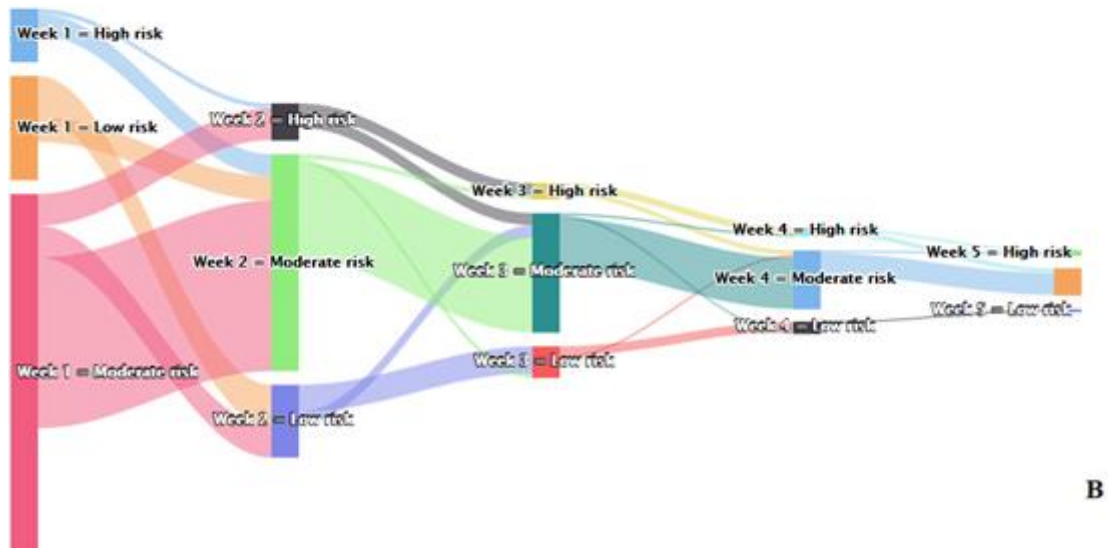
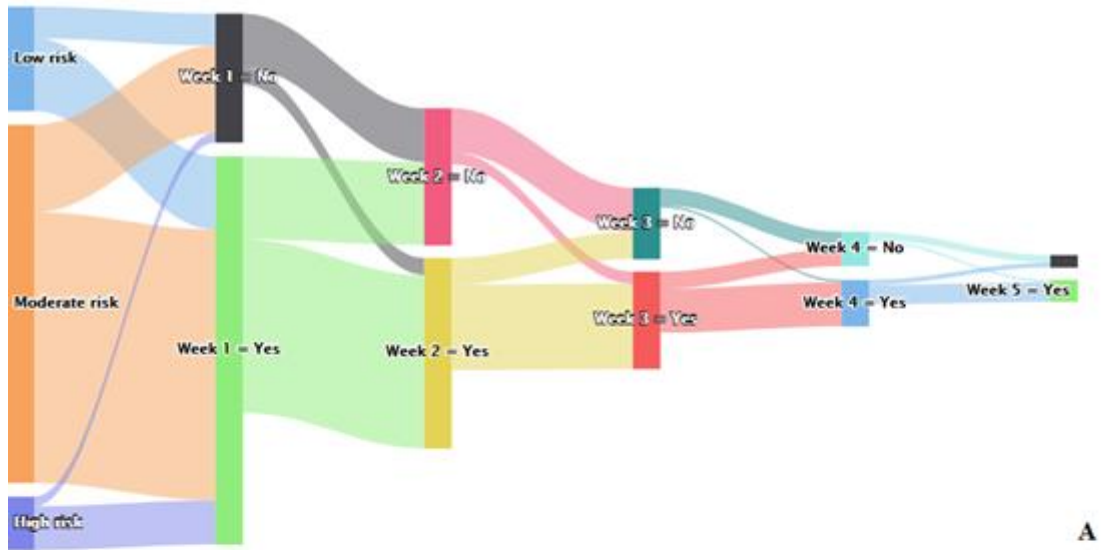
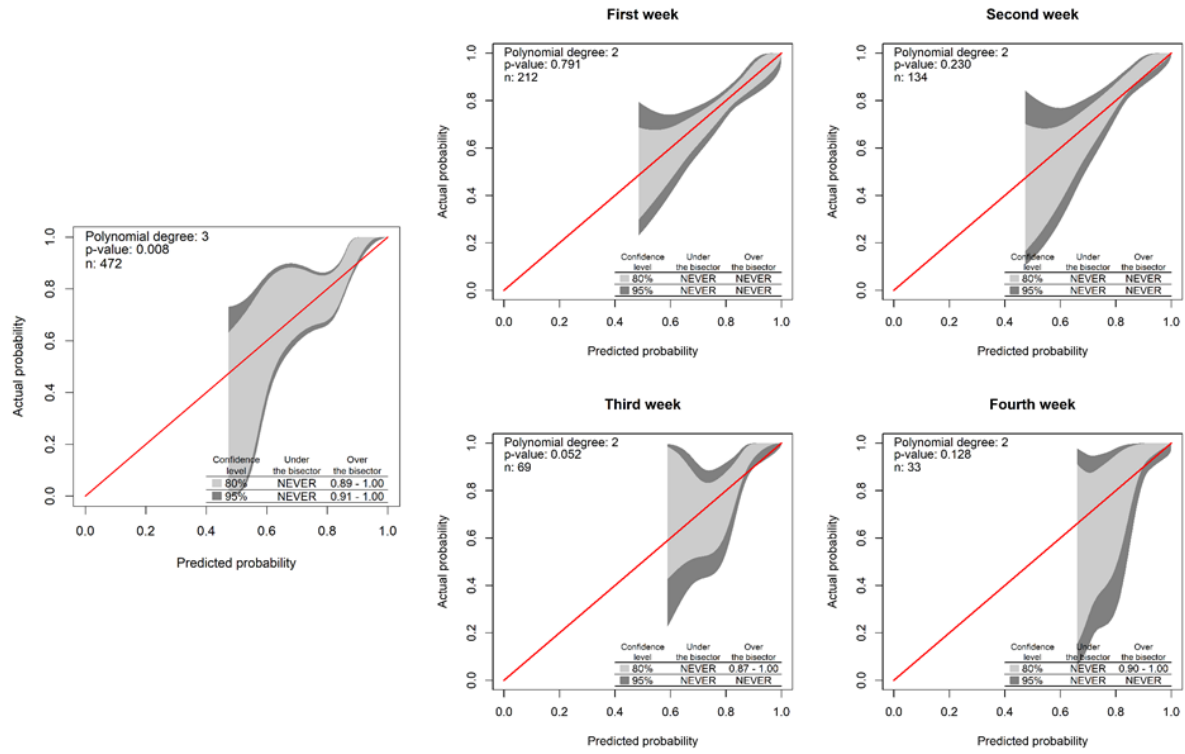


Figure 3: Overall and admission week calibration belts for the updated model.



Supplementary file

Potentially dangerous drugs: Antineoplastic Drugs, Adenosine EV, Adrenaline EV, Amikacin EV,, Amiodarone EV, Atracurium EV, Pancuronium EV, potassium chloride EV in bolus, Deslanoside EV, Dexamethasone EV, Diazepam EV, Dopamine EV, Dobutamine EV, Esmolol EV, Streptomycin EV, Phenytoin EV/VO, Fentanyl EV, Flumazenil EV, Gentamicin EV, Heparin EV, Hydrocortisone EV, Hydroxyzine EV, Insulin EV, Lidocaine EV, Sodium succinate, Methylprednisolone EV, Metoprolol EV, Midazolam EV, Morphine EV, Naloxone EV, Nitroglycerin EV, Nitroprussiate EV, Noradrenaline EV, Promethazine EV, Rocuronium EV, Succinylcholine EV, Teicoplanin EV, Vancomycin EV, Warfarin VO).