

PPGAAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ASSISTÊNCIA E AVALIAÇÃO EM SAÚDE



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA E AVALIAÇÃO
EM SAÚDE**

RENATO ROCHA MARTINS

**Aplicação de diferentes métodos para detecção de eventos adversos
a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva brasileira**

**Goiânia
2016**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

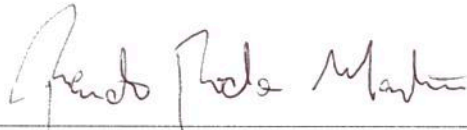
Nome completo do autor: Renato Rocha Martins

Título do trabalho: Aplicação de diferentes métodos para detecção de eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva brasileira

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.



Assinatura do (a) autor (a) ²

Data: 28 / 07 / 2019

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

²A assinatura deve ser escaneada.

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Nome completo do autor: **Renato Rocha Martins**

Título do trabalho: **Aplicação de diferentes métodos para detecção de eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva brasileira**

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.



Renato Rocha Martins

Data: 06/12/2016

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

²A assinatura deve ser escaneada.

RENATO ROCHA MARTINS

Aplicação de diferentes métodos para detecção de eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva brasileira

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título Mestre em Assistência e Avaliação em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Flavio Marques Lopes

**Goiânia
2016**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Martins, Renato Rocha

Aplicação de diferentes métodos para detecção de eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva brasileira [manuscrito] / Renato Rocha Martins. - 2016.

xiv, 135 f.

Orientador: Prof. Dr. Flavio Marques Lopes.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde, Goiânia, 2016.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, tabelas, lista de tabelas.

1. Segurança do Paciente. 2. Eventos Adversos a Medicamentos. 3. Farmacovigilância. I. Lopes, Flavio Marques, orient. II. Título.

CDU 615.1



Ministério da Educação
Universidade Federal de Goiás
Faculdade de Farmácia

Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 007

Aos seis dias do mês de dezembro do ano de 2016, às 08h:17 min horas no mini auditório da Faculdade de Farmácia da UFG, realizou-se a Defesa de dissertação, intitulada "Aplicação de diferentes métodos para detecção de eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva brasileira", de autoria de Renato Rocha Martins, aluno do Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde, nível: Mestrado. A Comissão Examinadora esteve constituída pelos professores Flavio Marques Lopes, Presidente, Ana Elisa Bauer de Camargo Silva e Nathalie de Lourdes Souza Dewulf. Concluídos os trabalhos de apresentação e arguição, cada avaliador emitiu um parecer sobre o desempenho do candidato, sendo o mesmo Aprovado..... pela Comissão Examinadora. Cumpridas as formalidades de pauta, às 10h:00 min a presidência da mesa encerrou a sessão e para constar, eu Flavio Marques Lopes....., lavrei a presente Ata que, depois de lida e aprovada, segue assinada pelos membros da banca examinadora e pelo discente.

Parecer da Comissão Examinadora

Membro	Aprovado/ Reprovado
ANA ELISA BAUER DE CAMARGO SILVA	APROVADO
NATHALIE DE LOURDES SOUZA DEWULF	APROVADO
Flavio Marques Lopes	Aprovado

Goiânia, 06 de dezembro de 2016.

Profª. Drª. Ana Elisa Bauer de Camargo Silva
Membro Titular

Profª. Drª. Nathalie de Lourdes Souza Dewulf
Membro Titular

Prof. Dr. Flavio Marques Lopes
Presidente

Renato Rocha Martins
Discente

Dedico este trabalho...

Aos meus pais Luiz e Ozenilde, pelo esforço em prol da minha educação pelo amor, carinho e estímulo incondicionais.

À minha amada esposa Rafaella, pelo companheirismo, dedicação e paciência, os quais me auxiliaram em mais esta conquista.

À minha irmã Marina, amiga desde sempre.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Flavio Marques Lopes, meu orientador, que com sua sabedoria, paciência e persistência soube me conduzir à realização deste trabalho. Muito obrigado!

À colega de mestrado Lunara Teles Silva, com quem compartilhei questionamentos, reflexões e experiências, e quem muito contribuiu na condução e conclusão desta pesquisa.

À Prof^a Dr^a Ana Elisa Bauer de Camargo Silva e à Prof^a Dr^a Nathalie de Lourdes Souza Dewulf pelas contribuições a este trabalho desde a concepção do projeto de pesquisa, até a qualificação e a defesa da dissertação. Pelo conhecimento compartilhado nas disciplinas ministradas, que me permitiram ter uma nova perspectiva sobre assistência em saúde.

À Prof^a Dra^a Silvia Helena Rabelo dos Santos e à Prof^a Dr^a Edna Regina Silva Pereira, pela disponibilidade em participar das bancas de avaliadoras na qualificação e dissertação, fornecendo valiosas sugestões.

À Farm. MSc. Ana Carolina Figueiredo Modesto, por despertar o interesse pela farmacovigilância e pelo incentivo a cursar esta pós-graduação.

À Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, que foi por alguns anos minha casa fora de casa. Pela capacitação profissional e acadêmica, pelos amigos que me proporcionou encontrar, e por fazer parte da história da minha família

Ao Hospital do Geral de Goiânia Dr. Alberto Rassi, instituição na qual pude desenvolver este trabalho. À equipe multiprofissional, com quem tive o privilégio de compartilhar conhecimentos. Aos colaboradores da Divisão de Farmácia, em especial à Farm. Talita Lorena Borges de Souza, quem me apoiou durante toda esta pós-graduação.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO	15
1.2 EPIDEMIOLOGIA DOS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS	16
1.3 PRINCIPAIS MÉTODOS PARA DETECÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS	18
1.4 ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO	20
2 OBJETIVOS	23
2.1 GERAIS	23
2.2 ESPECÍFICOS	23
3 MÉTODOS.....	24
3.1 DESENHO DO ESTUDO E ASPECTOS ETICOS	24
3.2 LOCAL DO ESTUDO	24
3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO	25
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	25
3.5 AMOSTRA DE ESTUDO.....	26
3.6 COLETA E ANÁLISE DE DADOS.....	26
3.6.1 Caracterização clínica e demográfica dos participantes.....	26
3.6.2 Trigger tool	27
3.6.3 Revisão abrangente de prontuário.....	28
3.6.4 Acompanhamento farmacoterapêutico	29
3.6.5 Análise e classificação dos eventos adversos a medicamentos	30
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
4 PUBLICAÇÕES.....	35
4.1 ARTIGO1 – TRIGGER TOOL É TÃO EFETIVA QUANTO REVISÃO ABRANGENTE DE PRONTUÁRIO PARA DETECÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA.....	36
4.2 ARTIGO 2 – IMPACTO DO ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO NA DETECÇÃO DE PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS E PREVENÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA.....	59

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	82
5.1 CONCLUSÕES.....	82
5.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS	83
REFERÊNCIAS	84
ANEXOS.....	91
ANEXO I – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	91
ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: TCLE	93
ANEXO III – NORMAS DE PUBLICAÇÃO EM PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY	95
ANEXO IV – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1	103
ANEXO V – FORMULÁRIO DE METADADOS.....	104
ANEXO VI – ATA DO EXAME DE QUALIFICAÇÃO.....	107
APÊNDICES.....	108
APÊNDICE I – ROTEIRO PARA BUSCA DE EAM COM TRIGGER TOOL.....	108
APÊNDICE II – ROTEIRO PARA REVISÃO DE PRONTUÁRIO E BUSCA DE EAM.....	109
APÊNDICE III – ROTEIRO PARA ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO.....	111
APÊNDICE IV – FORMULÁRIO DE INVESTIGAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS	112
APÊNDICE V – ARTIGO 1 – TRIGGER TOOL É TÃO EFETIVA QUANTO REVISÃO ABRANGENTE DE PRONTUÁRIO PARA DETECÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA (VERSÃO EM LINGUA INGLESA).....	114

TABELAS

Artigo 1

Tabela 1:	Características demográficas dos pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro. Brasil, 2016.	53
Tabela 2:	Principais causas de internação na unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro categorizadas de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª Revisão (CID10)17 e escores prognósticos. Brasil, 2016.	54
Tabela 3:	Classificação dos eventos adversos a medicamentos detectados na unidade de de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro. Brasil, 2016.	55
Tabela 4:	Eventos adversos a medicamentos detectados na unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro: classificação quanto ao sistema orgânico afetado, segundo categorização adotada no <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE v4.0)15. Brasil, 2016.	56
Tabela 5:	Medicamentos desencadeadores de eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro: categorização segundo Classificação Anatômica Terapêutica Química-ATC Index18. Brasil, 2016.	58

Artigo 2

Tabela 1:	Características epidemiológicas, escores prognósticos e causas de internação dos participantes admitidos na unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro. Brasil, 2016.	75
Tabela 2:	Classificação dos problemas relacionados a medicamentos identificados na unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro segundo <i>Pharmaceutical Care Network Europe Foundation – PCNE Classification for drug related problems</i> , v. 7.05. Brasil, 2016.	76
Tabela 3:	Medicamentos envolvidos e principais problemas relacionados a medicamentos detectados na unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro. Brasil, 2016.	78
Tabela 4:	Regressão logística multinomial para predição de problemas relacionados a medicamentos na unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro. Brasil, 2016.	79
Tabela 5:	Eventos adversos a medicamentos, medicamentos associados e classificação segundo <i>Pharmaceutical Care Network Europe Foundation - PCNE Classification for drug related problems</i> , v. 7.0. Brasil, 2016.	80

SIGLAS

ADE	<i>Adverse drug event</i>
ATC	Classificação Anatômica Terapêutica Química-ATC Index
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª Revisão
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DRP	<i>Drug-related problem</i>
EA	Evento adverso
EAM	Evento adverso a medicamento
IHI	<i>Institutd for Healthcare Improvement</i>
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
ISMP	<i>Institute for Safety Medication Practice</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
NCC MERP	<i>National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention</i>
NCI	<i>National Cancer Institute – U.S. Department of Health and Human Services</i>
PCNE	<i>Pharmaceutical Care Network Europe</i>
PRM	Problema relacionado a medicamento
SAPS3	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SUS	Sistema Único e Saúde
UTI	Unidade de terapia intensiva

RESUMO

Eventos adversos a medicamentos são danos provocados pelo uso de fármacos e sua detecção tem importância fundamental para a identificação dos riscos que acometem usuários dos sistemas de saúde e para o delineamento de estratégias que melhorem a qualidade do cuidado. O presente trabalho buscou aplicar diferentes métodos de detecção de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados na unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do centro-oeste brasileiro no período de setembro de 2015 a abril de 2016. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Alberto Rassi, pelo parecer número 1.177.803, com os participantes aderindo ao estudo por meio de assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. Para atingir o objetivo acima proposto, este trabalho foi conduzido em duas fases. Na primeira fase, trata-se de um estudo analítico, retrospectivo, que buscou comparar a utilização de *trigger tool* e a revisão abrangente de prontuário quanto a detecção de eventos adversos a medicamentos ocorridos durante internação. Os eventos detectados foram analisados por equipe multiprofissional e classificados quanto sua causalidade, previsibilidade, gravidade e tipo de dano envolvido. Na segunda fase, trata-se de um estudo analítico, de intervenção, com o intuito de avaliar impacto do acompanhamento farmacoterapêutico na detecção de problemas relacionados a medicamentos e prevenção de eventos adversos a medicamentos. Os resultados encontrados nas duas fases deste trabalho permitiram constatar que todos os métodos testados se adequavam à finalidade proposta. A busca de eventos adversos por meio de *trigger tool* e de revisão abrangente de prontuário possibilitou a identificação de quantidades semelhantes de eventos, tipo do evento e medicamentos relacionados. Em ambos grupos os eventos mais frequentemente encontrados estavam relacionados aos sistemas metabólico, gastrointestinal, cardiovascular e hematológico. Nesta etapa, a aplicação de *trigger tool* se mostra, dentre as estratégias avaliadas, a mais oportuna. O desempenho semelhante à revisão abrangente de prontuário favorece a utilização de *trigger tool* na rotina de unidades de terapia intensiva uma vez que essa metodologia requer menos tempo para resgatar informações dos prontuários. Contudo, a possibilidade de identificar precocemente um problema relacionado a medicamento, evitando que alcance o paciente, e a possibilidade de intervir em eventos não preveníveis reduzindo danos, conferem vantagem à atuação clínica do farmacêutico. O serviço de

acompanhamento farmacoterapêutico proposto possibilitou a detecção de 50 eventos adversos a medicamentos, quantidade baixa se comparada a outras metodologias. Contudo este método não se demonstrou inadequado para a finalidade proposta visto que possibilitou a identificação e intervenção em outros 170 problemas relacionados a medicamento que tinham potencial para atingir o paciente causando danos. Os problemas identificados nesta fase estavam mais frequentemente relacionados ao uso de antibacterianos, causados por combinações impróprias e doses inadequadas de medicamentos e que ocasionaram intervenções bem aceitas pela equipe multiprofissional, com adesão e resolução total do problema em mais de 85% dos casos. Os métodos de detecção propostos permitiram conhecer o perfil dos eventos adversos a medicamentos que ocorrem na instituição, provendo informações que podem ser usadas posteriormente para delinear estratégias visando melhoria na qualidade do cuidado. A inserção do farmacêutico clínico na equipe assistencial constituiu um fator de proteção ao paciente crítico, uma vez que a atuação desse profissional configura uma barreira adicional para identificação e prevenção de eventos adversos a medicamentos, melhorando a segurança da farmacoterapia.

Palavras-chave: Segurança do Paciente. Eventos Adversos a Medicamentos. Farmacovigilância.

ABSTRACT

Adverse drug events are damage caused by drugs. Their detection is important to identify risks that affect health system users and to design strategies that improve quality on healthcare. This study aimed to apply different methods of adverse drug event detection in patients admitted to intensive care unit of a public tertiary hospital in the Brazilian Midwest from September 2015 to April 2016. This study was approved by Hospital Alberto Rassi Ethics Committee on Research by report number 1,177,803 and the patients were invited to join voluntarily by signing the Informed Consent Form. In order to achieve the above objectives, this research was conducted in two phases. In the first phase, an analytical, retrospective study compared the use of trigger tool and a non-targeted chart review regarding to adverse drug event detection during hospitalization. Identified events were analyzed by multiprofessional team and classified as their causality, predictability, severity and damage level. In the second phase, this is an analytic, interventional study with purpose of evaluate the impact of medication therapy management on detection of drug-related problems and prevention of adverse drug events. Results found in two phases of this study allowed to recognize that all these tested methods were suitable for the purpose. The search for adverse events performed by trigger tool and a non-targeted chart review allowed identification of similar amounts of events, type of event and related drugs. In both groups the most frequently encountered events were related to metabolic, gastrointestinal, cardiovascular and hematological systems. In this phase, trigger tool application showed to be, among the strategies evaluated, the most convenient. The similar performance to non-targeted chart review supports the use of trigger tool in intensive care units routine, since this method requires less time to retrieve information from medical records. However, the possibility of early identifying a drug-related problem, preventing it from reaching the patient, and the possibility of intervening in non-preventable events, reducing harm, confer an advantage on medication therapy management. The proposed clinical pharmaceutical service allowed the detection of 50 adverse drug events, a low frequency compared to other methodologies. Although, this method was not considered inappropriate for the purpose, since it allowed identification and intervention in 170 other drug-related problems that had potential to cause patient damage. Problems identified at this phase were more often related antibacterials use, caused by improper drug combinations, inadequate dosing, and led to interventions that were accepted by the multiprofessional team, with more than 85% of

adherence and total problem solving. These proposed detection methods allowed us to recognize characteristics of adverse drug events occurring in the institution. This information can be used later in order to outline strategies for improvement on healthcare quality. Inserting a clinical pharmacist into the multiprofessional team was a protective factor for critically ill patients, since this professional set up an additional barrier in order to detect and prevent adverse drug events, improving the safety on pharmacotherapy.

Key words: Patient Safety. Adverse Drug Events. Pharmacovigilance.

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

A segurança do paciente é um princípio fundamental do cuidado, abrange praticamente todas as atividades e profissionais relacionados ao processo assistencial, e apesar dos recentes movimentos em prol da mitigação dos riscos relacionados à atenção em saúde, não se trata de um assunto novo (Charles, 2010; OMS, 2004).

A publicação do relatório *To Err is Human: Building a Safer Health System* pelo *Institute of Medicine* (IOM), chamou atenção para a segurança do paciente, ao estimar que os resultados negativos da assistência à saúde causavam, nos Estados Unidos, entre 44.000 e 98.000 mortes por ano (Khon et al., 2000). Em 2001, o IOM publicou o relatório *Crossing the Quality Chasm: a new health system for the 21st century*, que associou os erros na assistência aos gastos dos sistemas de saúde, propôs estratégias de prevenção de erros e de aperfeiçoamento da segurança do paciente (Bates, 2007).

As publicações do IOM incentivaram a implementação de ações governamentais em diversos países e o fomento à investigação de eventos adversos (EA) relacionados ao cuidado em saúde. Este movimento global em prol da qualidade do cuidado em saúde tem se traduzido, em nível assistencial, na iniciativa para adoção de práticas seguras, mapeamento dos riscos e identificação de incidentes ou outras ocorrências que ameacem a segurança do paciente (Shekelle et al., 2013).

Dentre as circunstâncias com potencial para causar efeitos indesejados na assistência em saúde, pode ser destacada a utilização de medicamentos. Embora a terapia farmacológica contribua de forma significativa para melhoria da qualidade de vida por meio de seus efeitos terapêuticos, ela não é isenta de riscos. Neste contexto de segurança do paciente, os riscos inerentes à farmacoterapia têm sido considerados causas significativas de morbimortalidade, aumento do tempo de internação, elevação do custo da assistência em saúde e da ocorrência de eventos adversos a medicamentos (Bürkle et al., 2013).

Eventos adversos a medicamentos (EAM) são definidos pela Organização Pan-Americana de Saúde como “qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer

durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento” (OPAS, 2005). Os EAM podem decorrer da utilização adequada, inadequada, ou mesmo da falta de acesso a medicamentos clinicamente necessários. Considerando sua taxonomia, este conceito abrange as reações adversas a medicamentos e os erros de medicação que atingem o paciente (OMS, 2002, 2011).

Atualmente, a ocorrência de EAM constitui um sério problema de saúde pública, com grande repercussão assistencial, social, econômica e sua identificação consiste em uma etapa crucial para o delineamento de estratégias com o intuito de promover a melhoria na qualidade do cuidado (Moore et al., 2007; Bürkle et al., 2013; Guignard et al., 2015).

1.2 EPIDEMIOLOGIA DOS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

O trabalho referencial na área de EA relacionados à assistência é o *Harvard Medical Practice Study*. Este estudo foi realizado em 1984 no Estado de Nova York, em que 30.195 prontuários foram revisados aleatoriamente, englobando pacientes de todas as faixas etárias. Foram encontrados 3,7% de pacientes vítimas de EA. Desses eventos, 19% estavam relacionados a medicamentos e 14% tiveram óbito como desfecho (Leape et al., 1991).

A incidência e gravidade de EAM apresentam determinantes multifatoriais, variando de acordo com características da população estudada como faixa etária e doenças de base; podem ser afetadas pelas características dos estabelecimentos de saúde, como o nível de complexidade da assistência prestada; e em trabalhos acadêmicos, podem diferir até mesmo em razão do delineamento, conceito de EA adotado, subjetividade no julgamento pelo revisor, ou desfecho avaliado no estudo (Leenertse et al., 2013). Estes argumentos sustentam os valores encontrados em revisão sistemática realizada por Cano e Rozenfeld (2009), na qual o percentual de pacientes internados que sofrem EAM variou de 1,6% a 41,4%, com taxa de 1,7 a 51,8 EAM/100 admissões.

Cullen e colaboradores (1997) ao compararem ocorrência de EAM entre unidades de terapia intensiva (UTI) e enfermarias observaram que os pacientes internados em UTI haviam apresentado 19 EAM/1000 pacientes-dia, o dobro da taxa identificada em ambientes de menor complexidade.

Pacientes sob cuidados críticos constituem o grupo de maior susceptibilidade à ocorrência de EAM. Características inerentes à complexidade de suas condições clínicas, elevado número de dispositivos, procedimentos invasivos, e maior utilização de medicamentos, sobretudo de baixo índice terapêutico e por via parenteral, os tornam mais susceptíveis a danos decorrentes da terapia farmacológica (Andrews et al., 1997; Leape et al., 1999; Kane-Gill et al., 2012).

Em uma UTI, os EAM são extremamente importantes, não só devido aos aspectos clínicos, mas também pelo seu efeito sobre o tempo de internação hospitalar. Um estudo anterior sugere que o tempo de permanência na UTI é prolongado em pacientes que apresentam EA, o que estabelece um ciclo vicioso (Joshua et al., 2009).

Um dos principais estudos a avaliar a ocorrência de EAM em UTI foi publicado por Rothschild e colaboradores (2005). *The Critical Care Safety Study* foi conduzido em um hospital terciário acadêmico dos Estados Unidos, em uma unidade clínica e uma coronariana. Dentro da amostra verificou-se a taxa de 80,5 EA/1.000 pacientes-dia, 20,2% dos pacientes apresentou ao menos um EA durante a internação na UTI. Ainda nesse estudo, 47% dos eventos estavam relacionados a medicamentos, 2% dos eventos apresentaram desfecho fatal e outros 12% constituíram ameaça à vida do paciente.

Em estudo multicêntrico de segurança do paciente em UTI realizado em 29 países, detectou-se que a prevalência de EAM relacionados às fases de prescrição e administração, a taxa foi de 10,5 eventos/100 pacientes-dia (Valentin et al., 2009). Kane-Gill e colaboradores (2006) analisaram retrospectivamente os EAM notificados de 1997 a 2001 em uma UTI. O critério de inclusão abrangeu EAM causado por medicamento de alto custo e alta frequência de utilização. As classes de medicamentos mais envolvidas com EAM foram antitrombóticos, sedativos e antimicrobianos. Concluíram que as prioridades de monitorização de EAM em UTI não devem ser determinadas apenas pelo custo, mas é necessário considerar o potencial do fármaco para causar dano e também sua frequência de utilização.

Revisão sistemática conduzida por Wilmer e colaboradores verificou taxas que variavam de 5,1 a 87,5 EAM/1.000 pacientes-dia, e que puderam ser explicadas pela heterogeneidade dos estudos em UTI, sobretudo com divergências metodológicas quanto a definição de evento adverso utilizada e estratégias empregadas na detecção dos EAM (Wilmer et al., 2010).

1.3 PRINCIPAIS MÉTODOS PARA DETECÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

O principal método para obtenção de informações de EAM é a notificação voluntária de casos. A notificação de um caso pode ser definida como o registro de informações relativas a um paciente com EA (ou anormalidade em teste laboratorial), que se suspeita ter sido induzido por um medicamento. Esta metodologia se tornou amplamente difundida entre instituição de saúde uma vez que requer baixo custo de implantação e descomplica o processo de aquisição de informações: nela o notificador identifica paciente, o evento, o medicamento suspeito, demais medicamentos usados e os fatores de risco para o incidente (OMS, 2000).

O sucesso ou fracasso de qualquer sistema de notificação espontânea depende da participação ativa dos notificadores. Os profissionais da saúde são os principais fornecedores de informações nos casos suspeitos de EA e farmacovigilância (OMS, 2000). As principais limitações da notificação consistem na importância dada ao erro, ao invés do dano, e na subnotificação de incidentes. De acordo com a *Joint Commission*, este método detecta apenas um em cada vinte eventos ocorridos. Assim, até a década de 1990, parte importante dos esforços internacionais incidiram sobre a otimização da notificação voluntária. Para superar as limitações do método, outras abordagens surgiram visando conferir maior eficiência na identificação dos EAM e aumento da segurança do paciente (Romero; Malone, 2005).

Na observação direta, um investigador treinado acompanha os profissionais em cada etapa do processo de medicação (prescrição, dispensação, distribuição, preparo, administração e monitorização do medicamento). A maior vantagem desse método é sua sensibilidade para detectar erros de medicação e a possibilidade de interceptá-los em um curto período de tempo. Contudo o investimento em recursos humanos necessários para aplicação dessa técnica constitui fator limitante de sua aplicação (Culleré et al., 2009).

A busca nos prontuários de pacientes constitui outra importante forma de obtenção de dados sobre EAM: a revisão, retrospectiva ou prospectiva, consiste na obtenção do histórico clínico, resultados de exames, prescrições médicas dentre outras informações presentes no prontuário. Esse método possibilita identificação de todos os tipos de eventos adversos, provocando taxas de detecção superiores a outras metodologias, como as verificadas por meio da notificação espontânea (Leape et al., 1991).

Esta revisão abrangente de prontuário tem sido considerada padrão-ouro para determinação da frequência de EAM, contudo algumas características a tornam um referencial imperfeito: entre os inconvenientes dessa abordagem destaca-se o tempo dispendido em treinamento de recursos humanos para revisão das informações nos documentos médicos, o que eleva os custos de sua aplicação (Otero; Dominguez-Gil, 2000). Além disso, os incidentes podem não ser registrados em prontuário, ou a documentação dos EAM na história clínica pode ser incompleta, o que dificulta sua caracterização (Otero-Lopez et al., 2006; Miguel et al., 2013; Smithburger et al., 2015).

Uma alternativa para tornar a revisão de prontuários mais factível é a varredura prévia da história clínica, com seleção daqueles com sinais suspeitos da ocorrência de EAM. O *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) desenvolveu o *Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events* e forneceu a base para desenvolvimento posterior de outras ferramentas que utilizam rastreadores. Estes rastreadores podem ser definidos como "ocorrências, alertas ou sinalizadores encontrados na revisão do prontuário que 'acionam' uma investigação mais aprofundada para determinar a presença ou ausência de um evento adverso" (Resar et al., 2003).

A utilização de *trigger tool* tem se mostrado eficaz para identificação de EAM, o que tornou esta metodologia uma das mais estudadas. Dentre as vantagens de sua utilização pode-se verificar economia de tempo na revisão dos dados ao propor 20 minutos por prontuário e a seleção por amostragem dos prontuários a serem revisados; adaptação dos rastreadores à realidade de cada instituição, aumentando sensibilidade e especificidade; redução de fatores subjetivos e interferência do revisor na avaliação dos dados; e a possibilidade de automação da busca (Sharek et al., 2011). A principal desvantagem desse método consiste no risco de restringir a quantidade e variedade dos EAM detectados àqueles eventos de maior incidência (Franklin et al., 2010).

Embora seu desenvolvimento inicial fora para rastreamento automático, interfaceados a sistemas de prontuário eletrônico, *trigger tools* foram adaptados para a busca manual em prontuário, constituindo importante ferramenta na detecção de EAM em instituições onde a utilização de prontuário eletrônico ainda não é factível (Kahn et al., 2015).

O emprego de vigilância automatizada ou de sistemas informatizados de apoio a decisões clínicas garante maior agilidade à detecção dos eventos. Outro método passível de ser utilizado eletronicamente é a busca por diagnósticos de agravos relacionados a utilização de medicamentos em bancos de dados administrativos, como por exemplo utilizar

a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) para busca por códigos descritivos de intoxicação por medicamento nas bases de dados das causas de admissão em um estabelecimento de saúde (OMS, 1996). Esses bancos de dados contêm volume considerável de dados coletados e mantidos continuamente, cobrem grandes populações, são de fácil acesso, baixo custo e permitem a comparação entre diferentes populações. Contudo, dentre as limitações dessa fonte de dados está a baixa confiabilidade, já que visam primariamente ações administrativas (Zhan; Miller, 2003).

A adoção de cada um desses métodos em uma instituição deve considerar aspectos como a facilidade para implantação, destinação de recursos humanos e tecnológicos, a sensibilidade para detecção de intercorrências, o que pode tornar um método mais adequado que outro em diferentes cenários da assistência (Manias, 2013).

1.4 ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

A segurança do paciente consiste em um tema multidisciplinar e de âmbito multiprofissional, uma vez que EA são estudados sob diferentes perspectivas por diversos membros da equipe de saúde, como gestores, médicos, enfermeiros ou farmacêuticos. Estes profissionais vêm se qualificando sobretudo nas ações que preconizam a qualidade da assistência e prevenção de iatrogenias (Wang et al., 2015).

A atuação do farmacêutico voltada para o cuidado direto do paciente, a fim de reduzir a morbimortalidade associada ao uso dos medicamentos, promover a saúde e prevenir a doença, tem mostrado resultados positivos em diversos países, com melhorias nos tratamentos farmacológicos e em outras tecnologias em saúde (FIP; OMS, 2011; Martínez et al., 2014). Chisholm-Burns e colaboradores (2010), em uma revisão sistemática com meta-análise que incluiu 224 estudos, evidenciaram a contribuição do farmacêutico nos sistemas de saúde frente a melhores desfechos clínicos no controle dos problemas de saúde e eventos relacionados à segurança da farmacoterapia.

A Farmácia Clínica, termo frequentemente relacionado a esse foco de atuação do farmacêutico, pode ser definida como “área da farmácia voltada à ciência e à 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” (Brasil,

2013). Consiste em uma atividade importante para o monitoramento da evolução do paciente e para a utilização adequada e segura do medicamento, uma vez que provê apoio técnico à equipe multiprofissional acerca da utilização de medicamentos e outras tecnologias em saúde.

O cuidado prestado por esse profissional ao paciente e à sociedade se materializa na prestação de serviços farmacêuticos. Serviços como a conciliação de medicamentos, a revisão da farmacoterapia e o acompanhamento farmacoterapêutico, os quais se caracterizam pela identificação, prevenção e resolução de problemas relacionados ao uso de medicamentos (PRM) e EAM (Brasil, 2013).

O acompanhamento farmacoterapêutico é um serviço farmacêutico provido durante vários encontros com o paciente. No processo de cuidado, identificam-se PRM e resultados negativos da farmacoterapia, analisando suas causas e fazendo intervenções, no sentido de resolvê-las ou preveni-las. Este serviço consiste na elaboração de um plano de cuidado para o paciente e, em ambientes hospitalares, engloba a discussão de metas terapêuticas com equipe assistencial e seguimento dos resultados da farmacoterapia. Devido a esta característica longitudinal do acompanhamento farmacoterapêutico, é possível que a totalidade dos serviços clínicos farmacêuticos (educação em saúde, rastreamento em saúde, dispensação, manejo de problemas autolimitados, conciliação de medicamentos e revisão da farmacoterapia) possa ser realizada durante o processo de acompanhamento (American Pharmacists Association; National Association of Chain Drug Stores Foundation, 2008).

Reis e colaboradores (2013), demonstraram que a revisão de prescrições médicas associadas ao acompanhamento farmacoterapêutico pode reduzir a taxa de erros e melhorar a qualidade no uso de medicamentos. A inserção do farmacêutico na atividade clínica diária das unidades de internação e nas visitas multiprofissionais permite uma avaliação mais detalhada de PRM, muitas vezes não identificados durante a rotina de dispensação hospitalar, resulta na redução dos custos com assistência em saúde, proporciona melhorias na qualidade do cuidado e na segurança do paciente (Bürkle et al., 2013).

Outros estudos sugerem que o impacto de sua atividade nas unidades de internação pode ser substancialmente maior se a detecção de incidentes, ou até mesmo intervenções visando a prevenção do EA puderem ser realizadas no momento da prescrição. A participação do farmacêutico clínico nas visitas multiprofissionais, prevenindo erros de medicação, tornaram sua inclusão na equipe assistencial um fator de proteção ao paciente

uma vez que permite a detecção e a interceptação do evento em tempo real (Kucukarslan et al., 2003; Leape et al., 1999).

Embora o farmacêutico apresente papel importante no desenvolvimento e aplicação dos métodos retrospectivos de detecção de EAM, as atividades relacionadas à monitorização da farmacoterapia, farmacovigilância, identificação e prevenção de EAM ganharam destaque por evidenciar os riscos de resultados negativos no processo assistencial, alinhando-se aos movimentos internacionais, alianças e produções técnico-científicas voltadas à segurança do paciente.

Considerando os aspectos expostos anteriormente, o presente trabalho buscou comparar a revisão abrangente de prontuário (*non-targeted chart review*) e *trigger tool* na detecção EAM em unidade de terapia intensiva, e descrever o impacto da inserção do acompanhamento farmacoterapêutico na detecção e a prevenção dos EAM nessas unidades de internação, a fim de identificar a estratégia mais adequada à realidade do cuidado crítico.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAIS

Avaliar a utilização de *trigger tool*, revisão abrangente prontuário e acompanhamento farmacoterapêutico como métodos para detecção de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva de hospital público terciário no centro-oeste brasileiro.

2.2 ESPECÍFICOS

- Identificar EAM por meio de *trigger tool*, revisão abrangente de prontuário e acompanhamento farmacoterapêutico.
- Comparar aplicação de *trigger tool* e revisão abrangente de prontuário como métodos para detecção de EAM.
- Avaliar o acompanhamento farmacoterapêutico como ferramenta para identificação e resolução de PRM e seu impacto na prevenção de EAM.
- Conhecer fatores de risco para ocorrência de PRM em UTI, associando características epidemiológicas, clínicas e farmacoterapêuticas do paciente crítico.

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS

Para atingir os objetivos propostos, este trabalho foi conduzido em duas fases, realizadas concomitantemente em pacientes internados em uma UTI.

Na primeira fase, trata-se de um estudo analítico, retrospectivo, que buscou comparar a utilização de *trigger tool* e a revisão abrangente de prontuário como métodos para detecção de eventos adversos a medicamentos ocorridos durante internação na UTI.

Na segunda fase, trata-se de um estudo analítico, de intervenção, com o intuito de avaliar impacto do acompanhamento farmacoterapêutico na detecção de PRM e EAM.

O projeto de pesquisa, com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética número 46801515.4.0000.0035, foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Alberto Rassi-HGG em 10 de agosto de 2015 pelo parecer 1.177.803 (Anexo I). Os participantes foram convidados a aderir voluntariamente ao estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo II). Caso o convidado se apresentasse em condição de vulnerabilidade ou redução da capacidade de decisão, o consentimento era obtido por meio de seu responsável legal.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

Hospital público de assistência, ensino e pesquisa, especializado em alta e média complexidade, situado no centro-oeste brasileiro. A instituição possui 229 leitos e oferece serviços terciários com acesso exclusivo aos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio dos complexos reguladores municipal e estadual.

A UTI desta instituição conta com 40 leitos divididos em quatro alas (A, B, C e D), e presta atendimento multiprofissional às demandas das enfermarias clínicas e cirúrgicas do

próprio hospital e unidades externas integrantes do SUS, realizando anualmente cerca de 1.100 internações de pacientes críticos.

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Os pacientes internados nas alas A, B e C da UTI foram escolhidos para participar desse estudo, uma vez que estas unidades de internação apresentam semelhanças quanto ao: I) perfil epidemiológico de pacientes atendidos; II) estrutura física e tecnológica; III) alocação e qualificação de recursos humanos; IV) utilização medicamentos e outros insumos; V) similaridade em indicadores (taxas de ocupação, reinternação e óbito, tempo de permanência, infecções relacionadas à assistência em saúde). Os pacientes admitidos nestas unidades de internação apresentam intercorrências clínicas ou infecciosas de especialidades, tais como cardiologia, neurologia, nefrologia, pneumologia e gastroenterologia. A ala D, por se tratar de uma unidade de recuperação pós-cirúrgica não foi incluída neste estudo.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos neste estudo pacientes internados nas alas A, B e C da UTI durante período de coleta de dados, com idade igual ou superior a 18 anos, que permaneceram internados por período superior a 24 horas, apresentaram prescrição médica com pelo menos um medicamento e que aderiram ao estudo de maneira voluntária mediante a assinatura do TCLE. Foram excluídos os pacientes que fossem admitidos na UTI para recuperação pós-cirúrgica.

Os pacientes que tiveram mais de uma internação (reinternação na mesma unidade ou em outra ala da UTI) tiveram apenas a primeira admissão considerada para este estudo.

3.5 AMOSTRA DE ESTUDO

Amostra não-probabilística obtida por conveniência. Foram coletados dados referentes a internações na UTI no período de 01 de setembro de 2015 a 30 de abril de 2016. Os participantes admitidos na UTI anteriormente ao início do estudo, mas que em 01 de setembro de 2015 estivessem internados foram incluídos no estudo, com dados coletados desde a data da admissão na UTI. Os participantes que estivessem internados na UTI em 30 de abril de 2016, tiveram a coleta de seus dados prorrogada para o dia da alta a fim de compreender todo o período de internação na UTI.

O critério para alocação de participantes nos grupos foi a ala da UTI em que o paciente foi admitido, determinada pelo complexo regulador de vagas considerando disponibilidade do leito no momento da internação.

Nos prontuários dos 162 participantes admitidos na ala A foi realizada a busca de EAM por meio de *trigger tool*, conforme descrito no item 3.6.2. Os prontuários dos 169 participantes admitidos na ala B foram submetidos a uma revisão abrangente dos dados, conforme descrito no item 3.6.3. Os 162 participantes admitidos na ala C foram submetidos ao acompanhamento farmacoterapêutico como metodologia para detecção de EAM, assim como descrito no item 3.6.4. Dessa forma, ingressaram no estudo 493 participantes.

3.6 COLETA E ANÁLISE DE DADOS

3.6.1 Caracterização clínica e demográfica dos participantes

A caracterização demográfica e clínica dos participantes deste estudo foi obtida por meio do aplicativo Epimed Monitor ® (Epimed Solutions Tecnologia de Informações Médicas Ltda., 2015), utilizado na instituição para gerenciamento de informações clínicas, epidemiológicas e monitoramento de indicadores das unidades de internação.

Os dados foram coletados individualmente, por meio da busca do participante no aplicativo, e transcritos para o cabeçalho dos formulários de pesquisa, local designado para registro de informações como:

- Sexo, idade e tempo de internação.
- Causa de internação e comorbidades, expressos segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10 (OMS, 1996).
- *Sequential Organ Failure Assessment* – SOFA (Vincent et al., 1996), escore desenvolvido para avaliar o processo de disfunção ou falência orgânica ao longo do tempo e quantificar o grau desta disfunção.
- *Simplified Acute Physiology Score* – SAPS3 (Moreno e al., 2005), sistema prognóstico desenvolvido em coorte mundial que considera variáveis demográficas, fisiológicas e causa da admissão para predizer a mortalidade durante a internação na unidade de terapia intensiva.

3.6.2 Trigger tool

Os prontuários dos participantes admitidos na ala A tiveram os dados coletados por meio de *trigger tool*, com rastreamento em prescrições médicas e exames laboratoriais em prontuário eletrônico (MVPEP ® v.2.0 – MV Informática Nordeste Ltda., 2015) e registrados em formulário de pesquisa (Apêndice I - Roteiro para Busca de EAM com *Trigger Tool*).

A busca pelos rastreadores ocorreu de forma manual e retrospectiva utilizando o *IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition)* na qual foram inclusos rastreadores específicos para o módulo de medicamentos (Griffin; Resar, 2009). Originalmente este método propõe a escolha de prontuários por amostragem, contudo para este estudo todos os participantes admitidos no grupo foram submetidos à coleta.

Os rastreadores foram pesquisados em diferentes seções do prontuário eletrônico, conforme apresentado no Apêndice I – Roteiro para Busca de EAM com *Trigger Tool* e descrito a seguir:

- Na seção “Prescrições médicas” todas as prescrições médicas durante o período de internação na ala A foram revisadas em busca dos rastreadores 1 a 7, que indicavam utilização de antídotos específicos, antagonistas, bem como tratamento sintomático para potenciais EA ou suspensão abrupta de medicamento suspeito.

- Na seção “Exames laboratoriais” todos os resultados de exames durante o período de internação na UTI foram revisados em busca dos rastreadores 8 a 19 em busca de alterações nas dosagens séricas medicamentosos ou de marcadores que pudessem indicar a ocorrência de EAM.
- A avaliação dos rastreadores 12 e 21, que indicavam ocorrência de hipoglicemia e hipertensão, foi realizada na seção “Monitorização multiparamétrica”, que tabula sinais vitais do paciente como pressão arterial, temperatura, glicemia, frequência cardíaca e respiratória e balanço hídrico durante o período de internação na unidade.
- As seções “Evoluções médicas” e “Resumo de alta” foram revisadas em busca de relatos de sedação excessiva ou rash cutâneo (20 e 22).
- Os EAM identificados durante a busca com *trigger tool* em prontuário foram contabilizados, mesmo que não estivessem relacionados com o rastreador pesquisado.

Os rastreadores identificados durante esta revisão de prontuário foram registrados no formulário de pesquisa para posterior confirmação do evento adverso conforme descrito a seguir na seção 3.6.5 – Análise do evento adverso a medicamento.

3.6.3 Revisão abrangente de prontuário

Nos participantes admitidos na ala B a coleta de dados foi realizada por meio da revisão abrangente do prontuário. Diferentemente da metodologia proposta para a ala A, em que a busca no prontuário foi direcionada pelos rastreadores, nesta metodologia todo o prontuário foi revisado em busca de sinais indicativos ou relatos da ocorrência de evento adverso a medicamento.

Após a alta da UTI, o prontuário do participante foi acessado e todos os registros eletrônicos foram retrospectivamente revisados em busca de relato explícito por profissionais assistentes da ocorrência ou suspeita de EAM ou sinais e sintomas descritos no prontuário, não identificados como EAM pela equipe assistencial, mas considerados pelo revisor como possíveis de apresentar relação com o uso de medicamentos. O prontuário

eletrônico era composto por seções que continham documentos tais como evoluções médicas e multiprofissionais, prescrições, exames laboratoriais, registros da monitorização multiparamétrica, relatórios de admissão, alta e pareceres solicitados a outras especialidades.

Os EAM em potencial, verificados pelo revisor, foram registrados no formulário de pesquisa Apêndice II – Roteiro para revisão de prontuário e busca de EAM, como forma de organizar os registros identificados para posterior confirmação do evento conforme descrito a seguir na seção 3.6.5 – Análise do evento adverso a medicamento.

3.6.4 Acompanhamento farmacoterapêutico

Os participantes admitidos na ala C foram submetidos à atuação do farmacêutico clínico, de segunda a sexta-feira durante o período de internação na UTI.

O serviço clínico farmacêutico nesta instituição é estruturado para realização de acompanhamento farmacoterapêutico, que relaciona as características clínicas do paciente e discussão em reuniões multiprofissionais à avaliação da prescrição médica. Tais avaliações compreendiam a revisão da terapia farmacológica adotada, histórico de uso de medicamentos e consideraram aspectos como:

- Disponibilidade em estoque e logística de dispensação do medicamento;
- Indicação clínica, contraindicações e histórico de alergias;
- Dose, intervalo e via de administração;
- Dose, intervalo de administração e ajustes para peso, funções hepática e renal;
- Duração de tratamento;
- Interações medicamento-medicamento e medicamento-alimento;
- Compatibilidade farmacotécnica para administração de medicamentos via endovenosa ou via sonda;
- Duplicidade terapêutica ou omissão de medicamentos;
- Monitorização de parâmetros clínicos e laboratoriais;
- Adequação a protocolos diretrizes terapêuticas.

Esta análise foi realizada pelo farmacêutico, segundo dados obtidos em prontuário eletrônico, informações da discussão nas reuniões multiprofissionais, observação direta do paciente, nas ferramentas de suporte à tomada de decisão baseada em evidências UpToDate® (Wolters Kluwer Health Inc., 2015) e Micromedex® Solutions (Truven Health Analytics Inc., 2015) e alinhadas ao plano de cuidado proposto junto à equipe assistente.

No caso da identificação de algum problema relacionado ao uso de medicamentos, eram realizadas intervenções com a finalidade de evitar ou minimizar danos. As intervenções compreendiam o contato verbal com equipe assistente (discussão, suporte técnico e orientação), com o registro em prontuário do PRM identificado e adesão.

As informações relacionadas às intervenções propostas foram registradas no prontuário eletrônico, na seção de Evolução Farmacêutica. A ferramenta *PCNE Classification for drug related problems v.7.0* (PCNE, 2016) foi utilizada para identificar, avaliar os PRM e classificá-los quanto tipo do problema, causa, intervenção planejada, adesão da equipe à intervenção e desfecho. Durante a avaliação, caso o farmacêutico encontrasse algum EAM que já houvesse ocorrido, o mesmo era registrado e contabilizado para este estudo, e as medidas clínicas de suporte ao participante eram tomadas a fim de minimizar danos. Os PRM identificados durante o desenvolvimento das atividades clínicas, os quais constituíam EAM em potencial, foram interceptados antes que o dano atingisse o paciente.

Os registros de PRM e EAM identificados foram compilados no formulário de pesquisa Apêndice III – Registro de PRM identificados no acompanhamento farmacoterapêutico, como forma de organizar os registros identificados para posterior confirmação do evento adverso conforme descrito a seguir na seção 3.6.5 – Análise do evento adverso a medicamento.

3.6.5 Análise e classificação dos eventos adversos a medicamentos

Todos os indícios da ocorrência de EAM detectados durante a coleta de dados foram analisados considerando as propriedades farmacológicas da terapia adotada, as condições clínicas do paciente e a relação temporal do uso do medicamento e o surgimento do evento.

Cada incidente identificado foi transcrito ao Formulário de Identificação e Classificação de Eventos Adversos a Medicamentos (Apêndice IV), modelo semelhante ao adotado na instituição, que possibilitou sistematização das informações necessárias para investigação do EAM. Sempre que necessário, o prontuário eletrônico foi novamente acessado para busca de informações clínicas e laboratoriais requeridas para o prosseguimento da investigação.

Em todos os grupos a coleta de dados foi realizada por farmacêutico, enquanto as etapas de confirmação e classificação do EAM foram realizadas por equipe multiprofissional (enfermeiro, farmacêutico e médico), e discutidas em reuniões de consenso.

Ainda utilizando este formulário, cada evento foi classificado quanto considerando os seguintes critérios:

3.6.5.1 Causalidade, pelo Algoritmo de Naranjo e colaboradores (1983)

A utilização do Algoritmo de Naranjo busca estabelecer nexos causais entre a administração do medicamento e o surgimento do EAM, reduzindo a subjetividade do avaliador na análise do evento e levando em consideração elementos descritos na literatura científica a respeito do evento, relação de temporalidade, histórico e características clínicas do paciente.

Consiste na aplicação de 10 questões com respostas possíveis “Sim”, “Não” ou “Incerto”. Conforme apresentado no Apêndice IV, a resposta de cada questão é convertida a um escore numérico e o somatório dos pontos categoriza a relação causal do evento com medicamento suspeito como “Duvidosa - ≤ 0 pontos”, “Possível – 1-4 pontos”, “Provável – 5-8 pontos” ou “Definida ≥ 9 pontos” (Naranjo et al., 1983).

3.6.5.2 Previsibilidade, pelos critérios de Rawlins e Thompson (1991)

Esta classificação considera características farmacológicas, agrupa os eventos em “Tipo A” e “Tipo B”.

- Tipo A: resultam da ação ou de efeito farmacológico exagerado após a administração de um medicamento em dose terapêutica habitual. São comuns, farmacologicamente previsíveis, podem ocorrer em qualquer indivíduo e, apesar de incidência e repercussões altas na comunidade, a letalidade é baixa. Englobam reações produzidas por superdosagem relativa, efeitos colaterais e secundários, citotoxicidade, interações medicamentosas e características específicas da forma farmacêutica empregada.
- Tipo B: são totalmente inesperadas em relação às propriedades farmacológicas do medicamento administrado, incomuns, independentes de dose, ocorrendo apenas em indivíduos suscetíveis e sendo observadas geralmente no pós-registro. Englobam as reações de hipersensibilidade, idiosincrasia, intolerância e aquelas decorrentes de alterações na formulação farmacêutica, como decomposição de substância ativa e excipientes.

3.6.5.3 Gravidade, de acordo com *Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0* – CTCAE (NCI, 2010) :

Esta ferramenta consiste um conjunto de critérios para classificação padronizada dos EAM. Nessa classificação os sinais ou sintomas estão descritos e agrupados por sistemas orgânicos, e a cada evento são atribuídas notas de 1 a 5, de acordo com condições clínicas, sintomas específicos ou intervalos de parâmetros laboratoriais. A orientação geral é:

- 1 Leve, assintomático, ou com sintomas que não requerem intervenção;
- 2 Moderado; requer intervenção mínima, local ou não-invasiva;
- 3 Grave, ou clinicamente significante, mas sem ameaça imediata à vida; requer hospitalização ou prolongamento do tempo de internação
- 4 Risco imediato de vida; indicada intervenção urgente.
- 5 Óbito relacionado ao evento

3.6.5.4 Erro, tipo de dano e desfecho do EAM, segundo *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP, 2001).

Categoriza os incidentes detectados entre os níveis A-I. Dos níveis A-D não ocorre dano ao paciente e por isso não configuram EAM. As demais categorias são utilizadas para classificação dos eventos neste estudo, considerando o tipo de dano e o desfecho, conforme disposto abaixo e no Apêndice IV:

- Categoria A: circunstâncias ou eventos que têm a capacidade de causar erro;
- Categoria B: ocorreu um erro, mas não atingiu o paciente;
- Categoria C: ocorreu um erro que atingiu o paciente, mas não causou dano;
- Categoria D: ocorreu um erro que atingiu o paciente, necessitou de monitoramento para confirmar que não resultou em dano ao paciente e/ou necessitou de intervenção para impedir dano;
- Categoria E: ocorreu um erro que pode ter contribuído ou resultado em dano temporário ao paciente e necessitou de intervenção;
- Categoria F: ocorreu um erro que pode ter contribuído ou resultado em dano temporário ao paciente, e necessitou de internação ou prolongou hospitalização;
- Categoria G: ocorreu um erro que pode ter contribuído ou resultado em dano permanente ao paciente.
- Categoria H: ocorreu um erro que necessitou intervenção para manutenção da vida.
- Categoria I: ocorreu um erro que pode ter contribuído ou resultado na morte do paciente.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após confirmação e classificação, os eventos foram tabulados em banco de dados utilizando o software EPI Info ® v.7.1 (*Center for Disease Control and Prevention – CDC, 2015*).

A verificação de distribuição normal das variáveis quantitativas foi feita pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov, com as variáveis contínuas analisadas por meio do Teste U de Mann-Whitney ou do Teste T de Student. As variáveis categóricas foram analisadas pelo Teste do qui-quadrado de Pearson. Os potenciais fatores de risco para prever a ocorrência de PRM foram avaliados por meio de regressão logística multinomial. Todos os testes estatísticos foram realizados utilizando o software IBM® SPSS® Statistics v.22 (IBM Corp., 2013) e foram considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$.

4 PUBLICAÇÕES

Artigo 1 – Trigger tool é tão efetiva quanto revisão abrangente de prontuário para detecção de eventos adversos a medicamentos em unidades de terapia intensiva.

Renato R. Martins, Lunara T. Silva, Gabriela G. Bessa e Flavio M. Lopes

Submetido à *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (normas de publicação – Anexo III, versão do manuscrito em língua inglesa – Apêndice V e comprovante de submissão – Anexo IV).

Artigo 2 – Impacto do acompanhamento farmacoterapêutico na detecção de problemas relacionados a medicamentos e prevenção de eventos adversos em unidade de terapia intensiva.

Renato R. Martins, Lunara T. Silva e Flavio M. Lopes

A ser submetido.

4.1 ARTIGO1 – Trigger tool é tão efetiva quanto revisão abrangente de prontuário para detecção de eventos adversos a medicamentos em unidades de terapia intensiva.

Título abreviado: TRIGGER TOOL VS REVISÃO DE PRONTUÁRIO PARA DETECÇÃO DE EAM EM UTI

Renato R. Martins^{a,b}, Lunara T. Silva^a, Gabriela G. Bessa^a e Flavio M. Lopes^a

a- Laboratório de pesquisa em ensino e serviços farmacêuticos (LAPESF), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil.

b- Divisão de Farmácia, Hospital Geral de Goiânia Dr. Alberto Rassi, Goiânia, Brasil.

* **Correspondência para:** Prof. Dr. Flavio Marques Lopes, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Rua 240 esquina com 5^a Avenida, s/n, Setor Leste Universitário, CEP 74.650-170, Goiânia-GO, Brasil. Telefone: +55 62 3209-6452. E-mail: flaviomarques.ufg@gmail.com

Palavras-chave: Segurança do Paciente. Eventos Adversos a Medicamentos. Unidade de Terapia Intensiva. Revisão de Prontuário. Trigger Tool.

Pontos chave:

- Respeitando suas particularidades, os dois métodos permitiram a detecção de quantidades semelhantes EAM.
- Eventos desencadeados por medicamentos para o sistema cardiovascular, antibacterianos de uso sistêmico, insulinas e agentes antitrombóticos foram os mais identificados por meio de ambos métodos.
- Estruturar o processo de aquisição de dados, como ocorre no uso de *trigger tool*, pode restringir a variedade de EAM detectados.
- A revisão abrangente de prontuário possibilita a ampla coleta de dados, avaliação de sinais clínicos e laboratoriais proporcionando a identificação de eventos inespecíficos ou incomuns.
- O desempenho similar favorece a utilização de *trigger tool* na rotina das unidades de terapia intensiva.

Conflito de Interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse.

Contagem de palavras: 3272 palavras (português); 3000 palavras (inglês)

Apresentações anteriores: estes dados não foram apresentados anteriormente.

Patrocinadores: não houve financiamento de patrocinadores.

RESUMO

Propósito: Este estudo buscou comparar a aplicação de *trigger tool* e a revisão abrangente de prontuário como métodos para detecção de eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva.

Métodos: Os pacientes foram divididos em grupos que foram submetidos a diferentes métodos para detecção de eventos adversos a medicamentos. Os prontuários médicos foram retrospectivamente revisados e os eventos adversos a medicamentos identificados durante a coleta de dados foram analisados por equipe multiprofissional e classificados quanto sua causalidade, previsibilidade, gravidade e grau de dano.

Resultados: A busca de eventos adversos por meio de *trigger tool* e de revisão abrangente de prontuário possibilitou a identificação de quantidades semelhantes de eventos (61,09 e 64,04 EAM/1.000 pacientes-dia, respectivamente), tipo do evento e medicamentos relacionados. Em ambos grupos os eventos mais frequentemente encontrados estavam relacionados aos sistemas metabólico, gastrointestinal, cardiovascular e hematológico. Estes sistemas orgânicos coincidiram com os medicamentos mais associados a ocorrência eventos adversos: anti-infecciosos, antitrombóticos e insulinas. Os eventos por meio da revisão abrangente de prontuário apresentaram maior relação de causalidade e foram considerados menos graves que os observados por uso de *trigger tool* ($p < 0,05$).

Conclusão: O desempenho semelhante entre desses métodos favorece a utilização de *trigger tool* na rotina de unidades de terapia intensiva uma vez que essa metodologia requer menos tempo para resgatar informações dos prontuários.

INTRODUÇÃO

Os hospitais são ambientes de risco para seus usuários, seja em decorrência procedimentos médicos, tratamento farmacológico ou não farmacológico. Fatores inerentes à farmacoterapia têm sido descritos como causas significativas de morbimortalidade e estão diretamente relacionados ao desenvolvimento de eventos adversos¹.

A incidência e gravidade de Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) apresentam determinantes multifatoriais: variam de acordo com características da população estudada como faixa etária e doenças de base; podem ser afetadas pelas características dos estabelecimentos de saúde, como o nível de complexidade da assistência prestada; e podem diferir até mesmo em razão do delineamento, conceito de evento adverso adotado ou desfecho avaliado no estudo^{2,3}. Estes argumentos sustentam os valores encontrados em revisão sistemática realizada por Cano e Rozenfeld em 2009, a qual identificou que o percentual de pacientes internados que sofriam EAM variava de 1,6% a 41,4%, com taxa de 1,7 a 51,8 eventos/100 admissões⁴.

Na maioria das instituições, o principal método para obtenção de informações sobre ocorrência de EAM é a notificação voluntária de casos, que apresenta subnotificação como uma de suas principais limitações⁵⁻⁷. A revisão de prontuário é outra abordagem para detecção de EAM e compreende uma investigação abrangente da história clínica e registros feitos pelos profissionais de saúde, a qual é geralmente realizada de forma manual. Uma alternativa para tornar a revisão de prontuários mais factível é a verificação dos registros, com seleção daqueles sinais ou rastreadores que indiquem a ocorrência de EAM⁸.

A identificação de incidentes ou outras circunstâncias que coloquem em dúvida a qualidade do cuidado e a segurança do paciente constitui um dos maiores desafios para redução dos agravos relacionados à assistência em saúde, tornando a detecção de EAM etapa crucial para a identificação de riscos. O objetivo desse artigo é comparar a aplicação de *trigger tool* e revisão abrangente de prontuário como métodos para detecção de EAM em uma unidade de terapia intensiva (UTI), mensurando a ocorrência e classificando os eventos detectados.

MÉTODOS

PERÍODO E DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo analítico, retrospectivo, que buscou comparar a utilização de trigger tool e a revisão abrangente de prontuário como métodos para detecção de EAM ocorridos em uma UTI do Centro-Oeste brasileiro no período de 1 setembro de 2015 a 30 de abril de 2016.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Alberto Rassi-HGG pelo parecer 1.177.803 e os participantes foram convidados a aderir voluntariamente mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Nos casos em que o convidado se apresentasse em condição de vulnerabilidade ou redução da capacidade de decisão, o consentimento foi obtido por meio de seu responsável legal.

LOCAL DO ESTUDO

A UTI de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro foi utilizada como local de estudo. O hospital possui 229 leitos, com 40 específicos para terapia intensiva, os quais estão divididos em três alas clínicas e uma ala cirúrgica e admitem aproximadamente 1100 pacientes/ano. As alas da UTI identificadas como A e B foram escolhidas para este estudo por apresentarem semelhanças quanto aos perfis de pacientes atendidos (*i.e.*: intercorrências clínicas ou infecciosas de especialidades como cardiologia, nefrologia, pneumologia ou gastroenterologia), estrutura física e tecnológica, alocação de recursos humanos, assistência prestada, utilização medicamentos e outros insumos, além de similaridade em indicadores.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E AMOSTRA DO ESTUDO

Foram considerados elegíveis para este estudo pacientes maiores de 18 anos, com tempo de internação superior a 24 horas e que aceitaram participar mediante assinatura do TCLE. Foram excluídos os pacientes admitidos na UTI para recuperação pós-cirúrgica. Os pacientes que tiveram mais de uma internação (reinternação na mesma unidade ou em outra ala da UTI) tiveram apenas a primeira admissão considerada para este estudo.

A alocação dos participantes entre os grupos (A e B) levou em consideração apenas a ala de internação na UTI, fator este determinado pela disponibilidade do leito no momento da admissão. Este estudo foi conduzido com amostra não-probabilística obtida por conveniência, em que os grupos A e B foram compostos, respectivamente, por 162 e 169 participantes.

COLETA DE DADOS

Os dados foram obtidos após a alta do paciente, de forma retrospectiva, compreendendo todo o período de permanência sob cuidados intensivos. Para a caracterização da amostra foram consideradas as seguintes variáveis: demográficas (idade e sexo), tempo de internação, causa da internação, diagnóstico principal e comorbidades, além dos escores prognósticos *Simplified Acute Physiology Score (SAPS3)*^{9,10} e *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*¹¹.

Nos grupos formados (A e B) foram utilizados métodos distintos para a detecção de EAM. A busca por eventos, nestes grupos, procedeu da seguinte forma:

- Grupo A: os prontuários dos participantes foram submetidos a busca manual dos rastreadores utilizando o *IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition)*¹², na qual foram inclusos rastreadores específicos para o módulo de medicamentos. Os prontuários de todos os participantes deste grupo foram utilizados na coleta.
- Grupo B: todos os prontuários foram revisados em busca de possíveis EAM. O prontuário eletrônico é composto por seções que contêm documentos tais como evoluções médicas e multiprofissionais, prescrições, exames laboratoriais, registros

da monitorização multiparamétrica, relatórios de admissão, alta e pareceres solicitados a outras especialidades.

Os possíveis EAM detectados em cada um dos grupos foram avaliados quanto aonexo temporal com a utilização de medicamento, as propriedades do medicamento suspeito e as condições clínicas do paciente para confirmação do evento adverso. Em seguida, os eventos foram classificados quanto a sua causalidade segundo Algoritmo de Naranjo¹³, critérios de previsibilidade de Rawlins & Thompson¹⁴, gravidade de acordo com *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v4.0 – CTCAE¹⁵ e tipo de dano segundo *NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors*¹⁶.

Nos dois grupos a coleta de dados foi realizada por farmacêutico clínico. Posteriormente, as etapas de confirmação e classificação do EAM foram realizadas em reuniões de consenso da equipe multiprofissional, constituída por enfermeiro, farmacêutico e médico.

ANÁLISE DOS DADOS

O principal desfecho analisado foi a capacidade de cada método identificar EAM. Os dados encontrados foram tabulados em banco de dados utilizando o software EPI Info ® v.7.1 (Center for Disease Control and Prevention – CDC, 2015).

A verificação de distribuição normal das variáveis quantitativas foi feita pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov, com as variáveis contínuas analisadas por meio do Teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram analisadas pelo Teste do qui-quadrado de Pearson. Todos os testes estatísticos foram realizados utilizando o software IBM® SPSS® Statistics v. 22 (IBM Corp., 2013) e foram considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante o período de coleta de dados 331 participantes foram admitidos no estudo, distribuídos entre grupo A (*trigger tool*, 162 participantes) e grupo B (revisão de prontuário, 169 participantes). Não houve diferença significativa na idade, sexo, tempo de internação e desfecho entre os grupos ($p>0,05$), conforme disposto na Tabela 1.

TABELA 1

Nos dois grupos as internações na UTI foram motivadas principalmente por complicações respiratórias, cardiovasculares e renais (Tabela 2). No grupo A, as causas de internação mais frequentes foram J18.9 - Pneumonia não especificada (12,37%) e J96.0 - Insuficiência respiratória aguda (12,37%), e no grupo B predominaram as mesmas condições clínicas: J18.9 (11,83%) e J96.0 (10,65%). Como exposto na Tabela 2, os escores prognósticos SAPS3 e SOFA, utilizados para prever a mortalidade durante a internação, também não apresentaram diferenças entre os grupos ($p>0,05$).

TABELA 2

A população de estudo apresentou características clínicas e epidemiológicas semelhantes, o que permitiu a distribuição homogênea dos participantes mesmo sem randomização na alocação destes nos grupos estudados.

Os métodos utilizados para detecção dos EAM se comportaram de forma semelhante quanto à capacidade de identificar eventos. O valor máximo de EAM/participante foi verificado em um indivíduo do grupo A que apresentou 5 eventos, enquanto em um integrante do grupo B identificou-se 4 EAM/participante. Quando comparado ao método de busca de EAM por *trigger tool*, a revisão abrangente de prontuário foi capaz de estabelecer relação causal medicamento-evento como “Provável” ou “Definida” em uma proporção maior dos eventos identificados ($p=0,001$), com estes eventos apresentando menor gravidade segundo a classificação adotada pelo CTCAE ($p=0,029$). Não houveram diferenças entre a previsibilidade e o tipo de dano nos eventos detectados por cada método ($p>0,05$) (Tabela 3).

TABELA 3

A utilização de trigger tool possibilitou encontrar 98 EAM, com 18 tipos diferentes de evento, sendo mais frequentes os episódios de sangramento (detectados pelos rastreadores “Redução abrupta de hemoglobina > 4g/dL”, “Razão Normalizada Internacional > 6” e “Tempo de tromboplastina parcial > 100 segundos”), hipotensão (rastreado por “Relato de hipotensão”) e hipoglicemia (rastreado por “Glicemia < 50 mg/dL”). Apesar de não haver rastreador específico para hipocalcemia, durante busca por outros rastreadores, foram identificados neste grupo 10 casos e contabilizados segundo recomendação original desta metodologia.

Os 122 EAM detectados por meio da revisão abrangente de prontuário estavam distribuídos entre 25 eventos diferentes, com episódios de hipoglicemia e sangramentos entre os mais frequentes, assim como no grupo A. Ainda no grupo B houve maior identificação de casos de lesão renal aguda desencadeada por medicamentos (14), e de distúrbios hidroeletrólíticos (19) com alteração na concentração sérica de sódio ou potássio, sendo hipocalcemia a mais incidente (Tabela 4).

TABELA 4

O principal desencadeador de EAM foi o grupo de medicamentos com alvo terapêutico no sistema cardiovascular, independente da metodologia de detecção utilizada. A utilização de *trigger tool* possibilitou a identificação de EAM desencadeados por 44 medicamentos distintos, com 5 destes concentrando 44,90% dos casos (44 dos 98 EAM no grupo): Heparina (15), Insulina regular (11), Furosemida (9), e dos antibacterianos de uso sistêmico Piperacilina+Tazobactam (5), Vancomicina (4).

Nos prontuários dos participantes do grupo B, os EAM foram atribuídos a 48 medicamentos diferentes, com maior frequência observada em decorrência da utilização de Insulina regular (13), Heparina (7), Vancomicina (7), Furosemida (6), Amicacina (6), Hidrocortisona (6), estes reunindo 36,89% dos eventos identificados no grupo. Os EAM decorrentes das demais classes de medicamentos estão descritos na Tabela 5.

TABELA 5

DISCUSSÃO

As características demográficas e epidemiológicas da população avaliada indicam predomínio de participantes do sexo masculino, idosos e portadores de doenças crônicas. Este perfil de pacientes atendidos em unidades de terapia intensiva já é bem descrito, relatado em trabalhos de diferentes países¹⁹⁻²³, e demonstrado no presente estudo pela mediana da idade dos participantes (67,5 e 65 anos nos grupos) e pelas causas de admissão relacionadas principalmente às complicações de doenças crônicas respiratórias, cardiovasculares e renais.

Os métodos utilizados neste trabalho (*trigger tool* e a revisão abrangente de prontuário) possibilitaram a detecção de EAM semelhantes em relação à quantidade de eventos e os sistemas orgânicos afetados. A similaridade de desempenho destes métodos já havia sido descrita nos primeiros estudos utilizando *trigger tool*^{8,24,25} e, posteriormente, em trabalhos para populações com características diferentes da amostra deste estudo²⁶⁻²⁸. Classen et al. ao revisarem 795 prontuários de três hospitais acadêmicos, reafirmaram esta semelhança demonstrando que *trigger tool* tinha a capacidade de identificar 90% dos eventos detectados por meio da revisão de prontuário²⁹. Contudo, a semelhança não se trata de um consenso entre os trabalhos já publicados³⁰. Há relatos de estudos desenvolvidos a partir da utilização de *trigger tool*, mas sem a comparação com revisão de prontuário a fim de identificar a real ocorrência de eventos na população avaliada^{31,32}.

As densidades de incidência de eventos encontradas por meio da utilização de *trigger tool* e da revisão abrangente de prontuário (61,09 e 64,04 EAM/1.000 pacientes-dia) apresentaram valores próximos aos 70,1 eventos/1.000 pacientes-dia encontrados em estudo multicêntrico realizado em UTIs médicas norte-americanas³³. Outros estudos publicados anteriormente sugerem que a frequência de eventos adversas em pacientes sob cuidados intensivos pode variar de 13,8 a 116,8 eventos/1.000 pacientes-dia³⁴⁻³⁸. Essa amplitude pode ser justificada pela variabilidade dos métodos empregados na detecção dos eventos: enquanto a notificação espontânea subestima a taxa de eventos, a utilização de estratégias de vigilância ativa, assim como as utilizadas em nosso estudo, é capaz de elevar as taxas de detecção.

Os EAM cardiovasculares foram frequentemente detectados nas duas metodologias utilizadas neste estudo, contudo a utilização de *trigger tool* foi mais apta a detectar episódios de hipotensão dentro deste grupo de complicações ($p=0,003$). As causas de hipotensão em ambientes de terapia intensiva são determinadas dentre outros fatores, pela

característica fisiológica do paciente, complexidade da doença e a utilização frequente de medicamentos para estabilização hemodinâmica³⁹. A identificação precoce deste evento pode prevenir agravos como alterações cognitivas, insuficiência renal e outros eventos isquêmicos, além de permitir a elaboração de estratégias para minimização dos riscos relacionados à assistência. A maior detecção desses episódios de hipotensão no grupo em que foi utilizado *trigger tool* pode estar relacionada à presença de um rastreador específico para esta variável fisiológica, que torna o processo de detecção do evento mais estruturado que a revisão abrangente do prontuário^{12,40}.

Estruturar o processo de aquisição de dados, como ocorre na revisão de prontuário direcionada por *trigger tool*, pode restringir a quantidade e variedade de EAM detectados às intercorrências de maior incidência, visto que esta metodologia se caracteriza pelo direcionamento da detecção de eventos aos rastreadores listados e condiciona a identificação do EAM em potencial³⁰. A revisão abrangente de prontuário possibilita promover a ampliação da coleta de dados, proporcionando a identificação de eventos inespecíficos ou incomuns³², o que pode ser evidenciado no presente estudo tanto pela maior diversidade dos tipos de eventos detectados tais como hipotireoidismo, flebite e bradicardia, quanto pela maior detecção de eventos relacionados à utilização de corticosteroides (Tabela 4).

Em ambientes de terapia intensiva os corticosteroides são amplamente utilizados para tratamento de complicações respiratórias, quadros de sepse grave e choque séptico^{41,42}. A introdução precoce da corticoterapia em baixas doses tem sido associada a redução no tempo de utilização de vasoconstritores e aumento da sobrevida nos pacientes com choque séptico, contudo os benefícios dessa classe de medicamentos continuam controversos⁴²⁻⁴⁴. Os eventos relacionados ao uso de corticoides, detectados pela revisão abrangente de prontuário, compreendiam episódios de hiperglicemias, alterações cardiovasculares e eletrolíticas (hipernatremia e hipocalemia), tais eventos eram farmacologicamente previsíveis como relatado por Sprung et al.⁴³ e Bissel et al.⁴⁵. Ao contrário do previsto em literatura, não foram identificadas infecções decorrentes de imunossupressão ou quadros de sangramentos gastrointestinais que pudessem ser atribuídos à utilização destes medicamentos^{45,46}.

O método de revisão abrangente de prontuário apresentou-se mais adequado à detecção desses EAM visto que proporcionou avaliação ampla de sinais clínicos e indícios laboratoriais compatíveis com a diversidade das reações esperadas durante o uso de corticoides. Estes eventos não foram detectados pela utilização de *trigger tool*, visto que,

tais rastreadores não estavam inclusos na metodologia original, o que impactou diretamente no desempenho desse método de detecção.

Os métodos utilizados permitiram identificar como principais desencadeadores dos EAM os medicamentos para sistema cardiovascular, antibacterianos de uso sistêmico, insulinas e agentes antitrombóticos. Esses achados foram semelhantes aos dados relatados por Joshua et al., que verificaram a maior frequência de eventos relacionados à utilização de antimicrobianos e agentes cardiovasculares, com destaque para eventos relacionados ao uso de Furosemida⁴⁷. Reis e Cassiani também identificaram dentre os principais causadores de eventos, os decorrentes da utilização desses grupos de medicamentos além de fármacos direcionados ao sistema hematológico e neurológico²³.

Os significativos riscos de eventos tromboembólicos tais como tromboembolismo pulmonar e trombose venosa profunda demandam a adoção de protocolos clínicos para o uso de anticoagulantes de forma profilática, e impactam na elevada utilização desses medicamentos⁴⁸. Adicionalmente, a elevada utilização de insulinas nestes ambientes são justificadas por evidências indicando que o controle glicêmico implica em melhores desfechos para pacientes críticos^{49,50}. A frequente utilização desses medicamentos proporciona maiores riscos da ocorrência de EAM graves. Estes agentes são considerados medicamentos de alta vigilância, e recebem essa classificação pelo *Institute for Safety Medication Practice* (ISMP) por apresentarem maior risco de causar danos graves e permanentes em caso de utilização inadequada⁵¹. O destaque deste grupo de medicamentos dentre os eventos detectados por meio de *trigger tool*, conforme verificado em nosso estudo, corroboram a recomendação do *Institute for Healthcare Improvement* para utilizar *trigger tool* como estratégia preferencial para identificação de EAM relacionados aos medicamentos de alta vigilância, por meio da monitorização da coagulação sanguínea, hipoglicemia, hipotensão, e sedação excessiva⁵².

Mesmo com a similaridade nas características dos eventos detectados nos dois grupos, a utilização de *trigger tool* não foi capaz de identificar a variedade de eventos adversos encontrados por meio da revisão abrangente de prontuário. Isso porque determinados métodos para detecção de EAM são mais sensíveis que outros para diferentes tipos de eventos³⁴. A revisão abrangente de prontuário tem sido considerada padrão-ouro para determinação da frequência de EAM, contudo algumas características a tornam um referencial imperfeito: a inconsistência e falta de informações do prontuário, treinamento do revisor e consumo de tempo para inspeção ampla de documentos representam desvantagens deste método^{53,33}. Por outro lado, a estruturação da busca de

eventos adversos por meio de *trigger tool* permite economia de tempo (metodologia propõe 20 minutos por prontuário), a possibilidade de automatização da busca e a adaptação dos rastreadores à realidade de cada instituição (a fim de aumentar sensibilidade e especificidade para diversos tipos de eventos esperados), tornam esta metodologia mais factível de aplicação contínua na rotina de hospitais⁵⁴.

Os EAM detectados por meio da utilização de *trigger tool* e da revisão abrangente de prontuário apresentaram diferença quanto a sua classificação de Causalidade e Gravidade ($p < 0,05$). A utilização do Algoritmo de Naranjo busca estabelecer nexos causais entre a administração do medicamento e o surgimento do EAM, reduzindo a subjetividade na análise do evento e levando em consideração elementos descritos na literatura científica a respeito do evento, relação de temporalidade, histórico e características clínicas do paciente¹³.

A relevância desses fatores na categorização pelo algoritmo, a maior abrangência e detalhamento das informações adquiridas na coleta de dados por meio da revisão abrangente de prontuário permitiram que 90,16% dos eventos detectados por meio deste método apresentassem causalidade alta (provável ou definida), enquanto escores superiores a 5 pontos só foram alcançadas em 71,43% dos eventos detectados por meio de *trigger tool* ($p = 0,001$).

O predomínio de eventos com gravidade leve e moderada¹⁵ detectados por meio da revisão abrangente de prontuário (53,27%) pode novamente ser justificado pela possibilidade da análise crítica do revisor a uma diversidade maior de informações, conferindo a este método maior sensibilidade para detecção de EAM brandos. Em contraste, o predomínio de eventos com gravidade graus 3 e 4 detectados por meio da utilização de *trigger tool*, se justificam pelo direcionamento aos medicamentos de alta vigilância e a determinação de valores de referência para identificação de um potencial EAM, tornando possível a detecção do evento apenas quando as alterações de parâmetros clínico-laboratoriais já alcançaram níveis alarmantes.

Dentre as limitações encontradas durante a realização do estudo pode-se levar em consideração que o mesmo se tratou de um estudo unicêntrico. A fim de atenuar esta característica do desenho do estudo buscou utilizar alas distintas da UTI. A utilização de diferentes unidades de internação na mesma instituição tornou possível a redução das diferenças clínicas e epidemiológicas entre os grupos estudados e, ainda, comparar os métodos de detecção de EAM com menor interferência de fatores externos.

CONCLUSÃO

Os métodos aplicados neste estudo, respeitando suas particularidades, permitiram a detecção de quantidades semelhantes EAM, tipo de evento e medicamentos relacionados, diferindo quanto à classificação da causalidade e gravidade dos eventos. O grupo submetido a revisão abrangente de prontuário teve maior diversidade de informações coletadas e eventos identificados, enquanto a utilização de *trigger tool* permitiu direcionar a detecção de EAM aos rastreadores. Os principais medicamentos desencadeadores de eventos adversos foram anti-infecciosos, antitrombóticos, e medicamentos utilizados na diabetes, afetando mais frequentemente os sistemas metabólico, gastrointestinal, cardíaco e hematológico.

O desempenho similar entre os dois métodos favorece a utilização de *trigger tool* na rotina das unidades de terapia intensiva, uma vez que a menor demanda de tempo para a resgate das informações em prontuário, possibilidade de automatização da busca e adaptação dos rastreadores à farmacoepidemiologia local constituem fatores para melhor aplicabilidade deste método.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Bürkle T, Müller F, Patapovas A, et al. A new approach to identify, classify and count drug-related events. *Br J Clinl Pharmacol* 2013; 76: 56–68. DOI: 10.1111/bcp.12189
- 2- Leape LL, Brennan TA, Laird N, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324(6): 377-84. DOI: 10.1056/NEJM199102073240605
- 3- Leendertse AJ, Visser D, Egberts AC, et al. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf* 2010; 33(3): 233-244. DOI: 10.2165/11319030-000000000-00000
- 4- Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: A systematic review. *Cad Saude Pub* 2009; 25(Suppl3):S360–72. DOI: 10.1590/S0102-311X2009001500003
- 5- Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006; 29: 385-396. DOI: 10.2165/00002018-200629050-00003
- 6- Lopez-González E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2009; 32(1): 19-31. DOI: 10.2165/00002018-200932010-00002
- 7- Romero AV, Malone DC. Accuracy of adverse-drug-event collected using an automated dispensing system. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(13): 1375–1380. DOI: 10.2146/ajhp040345
- 8- Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical method for measuring drug related harm. *Qual Saf Health Care* 2003; 12:194–200. DOI: 10.1136/qhc.12.3.194
- 9- Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med* 2005; 31:1336-1344. DOI: 10.1007/s00134-005-2762-6
- 10- Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* 2005; 31:1345-1355. DOI: 10.1007/s00134-005-2763-5
- 11- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996 Jul; 22(7):707-10. DOI: 10.1007/BF01709751
- 12- Griffin FA, Resar RK. *IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition) IHI Innovation Series white paper*. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement, 2009. <http://www.ihl.org> (accessed 10 jan 2016)
- 13- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239–245. DOI: 10.1038/clpt.1981.154
- 14- Rawlins MD and Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In Davies DM, editor. *Textbook of adverse drug reactions*. Davies DM (ed). Oxford University Press: Oxford, 1991; 18–45.
- 15- NCI, National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. v. 4.03, 2010. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (accessed 10 jan 2016)

- 16- NCCMERP, National Coordinating Council for Medication Error Reporting. *NCC MERP index for categorizing medication errors algorithm*, 2001. <http://www.nccmerp.org/sites/default/files/indexColor2001-06-12.pdf> (accessed 10 jan 2016)
- 17- Organização Mundial da Saúde. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde: CID-10 Décima revisão*. Trad. do Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. 3 ed. EDUSP: São Paulo, 1996.
- 18- World Health Organization. *About the ATC/DDD system*. Geneva: The Organization; 2016. www.whocc.no/atcddd/ (accessed 9 aug 2016).
- 19- Groeger JS, Guntupalli KK, Strosberg M, *et al.* Descriptive analysis of critical care units in the US: patient characteristics and intensive care unit utilization. *Crit Care Med* 1993; 21: 279–291. DOI: 10.1097/00003246-199302000-00022
- 20- Laupland KB. Population-based epidemiology of intensive care: critical importance of ascertainment of residency status. *Crit Care* 2004; 8: R431–R436. DOI: 10.1186/cc2947
- 21- Garland A, Olafson K, Ramsey CD, *et al.* Epidemiology of critically ill patients in intensive care units: a population-based observational study. *Crit Care* 2013; 17: R212. DOI: 10.1186/cc13026
- 22- Freitas ERS. Perfil e gravidade dos pacientes das unidades de terapia intensiva: aplicação do escore APACHE II. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2010; 18(3): 20-26. DOI: 10.1590/S0104-11692010000300004
- 23- Reis AMM, Cassiani SHB. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 625-632. DOI: 10.1007/s00228-010-0987-y
- 24- Resar RK, Rozich JD, Classen DC. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. *Qual Saf Health Care* 2003; 12(suppl 2): ii39–ii45. DOI: 10.1136/qhc.12.suppl_2.ii39
- 25- Resar RK, Rozich JD, Simmonds T, *et al.* A trigger tool to identify adverse events in the intensive care unit. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2006; 32(10): 585–590.
- 26- Agarwal S, Classen D, Larsen G, *et al.* Prevalence of adverse events in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 568–578. DOI 10.1097/PCC.0b013e3181d8e405
- 27- Takata GS, Taketomo CK, Waite S. Characteristics of medication errors and adverse drug events in hospitals participating in the California Pediatric Patient Safety Initiative. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65: 2036-2044. DOI 10.2146/ajhp070557
- 28- Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, *et al.* Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and findings of an NICU – focused trigger tool to identify harm in north american NICUs. *Pediatrics* 2006; 118(4): 1332-1340. DOI 10.1542/peds.2006-0565
- 29- Classen DC, Resar R, Griffin F, *et al.* ‘Global Trigger Tool’ shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood)* 2011; 30(4): 581–589. DOI 10.1377/hlthaff.2011.0190
- 30- Franklin BD, Birch S, Schachter M, *et al.* Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: A pilot study. *Int J Pharmy Pract* 2010; 18(5): 305–11. DOI 10.1111/j.2042-7174.2010.00058.x
- 31- Kenneley DA, Saldana M, Kudyakov R, *et al.* Description and evaluation of adaptations to the Global Trigger Tool to enhance value to adverse event reduction efforts. *J Patient Saf* 2013; 9(2): 87–95. DOI 10.1097/PTS.0b013e31827cdc3b

- 32- Sharek PJ, Parry G, Goldmann D, *et al.* Performance characteristics of a methodology to quantify adverse events over time in hospitalized patients. *Health Serv Res* 2011; 46(2): 654–78. DOI: 10.1111/j.1475-6773.2010.01156.x
- 33- Smithburger PL, Buckley MS, Culver MA, *et al.* A multicenter evaluation of off-label medication use and associated adverse drug reactions in adult medical ICUs. *Crit Care Med* 2015; 43(8): 1612–1621. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001022
- 34- Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, *et al.* Identification of risk factors for adverse drug events in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40(3): 823–828. DOI 10.1097/CCM.0b013e318236f473
- 35- Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, *et al.* The critical care safety study: the incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med* 2005; 33(8): 1694–1700. DOI: 10.1097/01.CCM.0000171609.91035.BD
- 36- Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, *et al.* Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med* 1997; 25(8): 1289–1297. DOI: 10.1097/00003246-199708000-00014
- 37- Benkirane RR, R-Abouqal R, Haimeur CC, *et al.* Incidence of adverse drug events and medication errors in intensive care units: a prospective multicenter study. *J Patient Saf* 2009; 5(1): 16–22. DOI: 10.1097/PTS.0b013e3181990d51
- 38- Anthes AM, Harinstein LM, Smithburger PL, *et al.* Improving adverse drug event detection in critically ill patients through screening intensive care unit transfer summaries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22(5): 510–516. DOI: 10.1002/pds.3422
- 39- Kane-Gill SL, LeBlanc JM, Dasta JF, *et al.* A multicenter study of the point prevalence of drug-induced hypotension in the ICU. *Crit Care Med* 2014; 42(10): 2197–2203. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000499
- 40- Klopotoska JE, Wierenga PC, Clementine CM, *et al.* Adverse drug events in older hospitalized patients: results and reliability of a comprehensive and structured identification strategy. *PLoS ONE* 2013; 8(8): e71045. DOI: 10.1371/journal.pone.0071045
- 41- Liu D, Ahmet A, Ward L, *et al.* A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2013; 9(30). DOI: 10.1186/1710-1492-9-30
- 42- Katsenos CS, Antonopoulou AN, Apostolidou EN, *et al.* Early administration of hydrocortisone replacement after the advent of septic shock: impact on survival and immune response. *Crit Care Med* 2014; 42(7): 1651–1657. DOI 10.1097/CCM.0000000000000318
- 43- Sprung CL, Annane D, Keh D, *et al.* Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358(2): 111–24. DOI: 10.1056/NEJMoa071366
- 44- Beale R, Janes JM, Brunkhorst FM, *et al.* Global utilization of low-dose corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a report from the PROGRESS registry. *Crit Care* 2010; 14: R102. DOI: 10.1186/cc9044
- 45- Bissell BD, Erdman MJ, Smotherman C, *et al.* The impact of endocrine supplementation on adverse events in septic shock. *J Crit Care* 2015; 30: 1169–1173. DOI 10.1016/j.jcrc.2015.08.025
- 46- Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4: e004587. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004587
- 47- Joshua L, Devi P, Guido S. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a

- tertiary care hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(7): 639–645. DOI 10.1002/pds.1761
- 48- Lim W, Meade M, Lauzier F, *et al.* Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2015; 43: 401–410. DOI 10.1097/CCM.0000000000000713
- 49- D'Ancona G, Bertuzzi F, Sacchi L, *et al.* Iatrogenic hypoglycemia secondary to tight glucose control is an independent determinant for mortality and cardiac morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40(2): 360–366. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.11.065
- 50- Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(8): 933–44. DOI: 10.1001/jama.300.8.933
- 51- ISMP, Institute for Safe Medication Practices. ISMP's List of High Alert Medications, 2014. <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf> (accessed 31 jan 2016)
- 52- IHI, Institute for Healthcare Improvement. How-to Guide: Prevent Harm from High-Alert Medications. Institute for Healthcare Improvement: Cambridge, MA, 2012. <http://www.ihl.org> (accessed 17 jan 2016)
- 53- Miguel A, Azevedo LF, Lopes F, *et al.* Methodologies for the detection of adverse drug reactions: comparison of hospital databases, chart review and spontaneous reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 98–102. DOI: 10.1002/pds.3348
- 54- Muething SE, Conway PH, Kloppenborg E, *et al.* Identifying causes of adverse events detected by an automated trigger tool through in-depth analysis. *Qual Saf Health Care* 2010; 19(5): 435–439. DOI: 10.1136/qshc.2008.031393

Tabela 1: Características demográficas dos pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro. Brasil, 2016.

	Trigger Tool	Revisão de Prontuário	<i>p</i>
Pacientes elegíveis	162	169	-
Sexo			
Masculino (%)	84 (51,85%)	94 (55,62%)	0,492 ^a
Feminino (%)	78 (48,15%)	75 (44,38%)	
Idade, mediana (IQR)	67,50 (49,50-76)	65 (50-75,50)	0,442 ^b
Tempo de internação, mediana (IQR)	7 (4-11)	8 (5-13)	0,191 ^b
Desfecho da internação			
Altas	112 (69,14%)	109 (64,50%)	0,370 ^a
Óbitos	50 (30,86%)	60 (35,50%)	
Pacientes-dia	1604	1905	-

IQR: intervalo interquartil;

a- Teste do qui-quadrado de Pearson para independência;

b- Teste U de Mann-Whitney para variáveis independentes.

Tabela 2: Principais causas de internação na unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro categorizadas de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª Revisão (CID10)¹⁷ e escores prognósticos. Brasil, 2016.

	Trigger Tool	Revisão de Prontuário	<i>p</i>
CID10			
J00-J99 Doenças do aparelho respiratório	56 (34,57%)	55 (32,54%)	
I00-I99 Doenças do aparelho circulatório	29 (17,90%)	34 (20,12%)	
N00-N99 Doenças do aparelho genito-urinário	26 (16,05%)	29 (17,16%)	0,972 ^a
K00-K93 Doenças do aparelho digestivo	17 (10,49%)	16 (9,47%)	
A01-B99 Doenças Infecciosas/Parasitárias	12 (7,41%)	15 (8,88%)	
Outros CID 10 (%)	22 (13,58%)	20 (11,83%)	
SAPS3, mediana (IQR)	61 (48,50-73)	61(49-73)	0,892 ^b
SOFA na admissão na UTI, mediana (IQR)	5 (2,50-8)	5 (2-10)	0,726 ^b

SAPS3: Simplified Acute Physiology Score^{9,10}; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment¹¹;

a- Teste do qui-quadrado de Pearson para independência.

b- Teste U de Mann-Whitney para variáveis independentes.

Tabela 3: Classificação dos eventos adversos a medicamentos detectados na unidade de de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro. Brasil, 2016.

	Trigger Tool	Revisão de Prontuário	<i>p</i>
Quantidade de EAM	98	122	-
Pacientes com EAM (%)	65 (40,12%)	73 (43,19%)	0,321 ^a
Incidência cumulativa (EAM/participante)	0,60	0,72	-
Densidade de incidência (EAM/1000 participantes-dia)	61,09	64,04	-
Causalidade: Algoritmo de Naranjo¹³			
<0 pontos: Duvidosa	-	-	
1-4 pontos: Possível	28 (28,57%)	12 (9,84%)	0,001 ^a
5-8 pontos: Provável	63 (64,29%)	95 (77,87%)	
>9 pontos: Definida	7 (7,14%)	15 (12,29%)	
Gravidade: CTCAE v4.0¹⁵			
Grau 1: Leve, assintomático, não requer intervenção	7 (7,14%)	17 (13,93%)	
Grau 2: Moderada, requer intervenção local ou não invasiva	36 (36,74%)	48 (39,34%)	0,029 ^a
Grau 3: Grave, não requer intervenção imediata, prolonga internação	32 (32,65%)	45 (36,89%)	
Grau 4: Ameaça à vida, requer intervenção urgente	23 (23,47%)	12 (9,84%)	
Grau 5: Óbito relacionado ao evento adverso	-	-	
Previsibilidade: Critérios de Rawlins & Thompson¹⁴			
Tipo A: Dose-dependente, previsível	86 (87,76%)	107 (87,70%)	0,991 ^a
Tipo B: Farmacologicamente inesperada, idiossincrática	12 (12,24%)	15 (12,30%)	
Dano: NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors¹⁶			
Categoria E: Dano temporário e necessitou intervenção	55 (56,12%)	62 (50,82%)	
Categoria F: Dano temporário e prolongou internação	24 (24,49%)	46 (37,70%)	0,099 ^a
Categoria G: Contribuiu ou resultou em dano permanente	2 (2,04%)	3 (2,46%)	
Categoria H: Requer intervenção para manutenção da vida	17 (17,35%)	11 (9,02%)	
Categoria I: Contribuiu ou resultou em morte do paciente	-	-	

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0¹⁵

a- Teste do qui-quadrado de Pearson para independência.;

Tabela 4: Eventos adversos a medicamentos detectados na unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro: classificação quanto ao sistema orgânico afetado, segundo categorização adotada no *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v4.0)¹⁵. Brasil, 2016.

Sistema orgânico Evento adverso	Trigger Tool	Revisão de Prontuário	<i>p</i>
Metabolismo e nutricional	31 (31,63%)	44 (36,07%)	
Hipoglicemia	14	19	0,835 ^a
Hipocalemia	10	10	
Hipercalemia	4	5	
Hiperglicemia	2	4	
Hipernatremia	1	3	
Hipotireoidismo	-	2	
Hiponatremia	-	1	
Gastrointestinal	13 (13,27%)	19 (15,57%)	
Diarreia	6	8	0,877 ^a
Vômito	6	7	
Constipação	1	3	
Náusea	-	1	
Cardíaco	17 (17,35%)	14 (11,47%)	
Hipotensão	16	6	0,003 ^a
Hipertensão	1	4	
Bradycardia	-	4	
Hematológico e linfático	17 (17,35%)	12 (9,84%)	
Sangramento †	17	12	0,102 ^a
Renal e urinária	7 (7,14%)	14 (11,47%)	
Insuficiência renal aguda	7	14	0,277 ^a
Neurológico	6 (6,12%)	4 (3,28%)	
Sedação excessiva	5	4	0,389 ^a
Tremores	1	-	
Investigação laboratorial	3 (3,06%)	6 (4,92%)	
Baixa contagem de plaquetas	2	3	0,635 ^a
Alteração de função hepática ‡	1	3	
Outros	4 (4,08%)	9 (7,38%)	
Rash	3	2	0,414 ^a
Flebite	-	3	
Delirium	1	1	
Febre	-	1	
Dispneia	-	1	

Mialgia	-	1
---------	---	---

† Na classificação adotada pelo CTCAE, os eventos adversos hemorrágicos estão categorizados de acordo com o sítio do sangramento (por exemplo: hemorragia de varizes esofágicas, evento adverso gastrointestinal). Nesta tabela todos os eventos de hemorrágicos foram classificados como desordem hematológica, independente do sítio do sangramento.

‡ Compreende os eventos com alteração dos seguintes parâmetros laboratoriais: elevação de alanina-aminotransferase, elevação de aspartato-aminotransferase, elevação de bilirrubina sanguínea, elevação de fosfatase alcalina e elevação de gama-glutamilttransferase.

Tabela 5: Medicamentos desencadeadores de eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro: categorização segundo Classificação Anatômica Terapêutica Química-ATC Index¹⁸. Brasil, 2016.

Classificação ATC (1º nível, grupo anatômico) (2º nível, subgrupo terapêutico)	Trigger Tool	Revisão de Prontuário	<i>p</i>
A. Aparelho digestivo e metabolismo	20 (20,41%)	28 (22,95%)	
A02 Antiácidos, tratamento de úlcera péptica e flatulência	2	2	
A06 Laxativos	3	5	0,538 ^a
A10 Medicamentos usados na diabetes	15	16	
Outros (A01, A04, A12)	-	5	
B. Sangue e órgãos hematopoiéticos	22 (22,45%)	16 (13,11%)	
B01 Antitrombóticos	21	15	0,816 ^a
B05 Substitutos do sangue e solução de perfusão	1	1	
C. Sistema cardiovascular	27 (27,55%)	32 (26,23%)	
C01 Terapêutica cardíaca	6	9	
C02 Anti-hipertensores	6	4	0,324 ^a
C03 Diuréticos	12	9	
Outros (C07, C09, C10)	3	10	
G. Aparelho genito-urinário e hormônios sexuais	1 (1,02%)	-	-
G04 Medicamentos urológicos	1	-	
H. Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas	2 (2,04%)	8 (6,56%)	
H01 Hormônios hipofisários, hipotalâmicos e análogos	1	-	0,035 ^a
H02 Corticosteróides de uso sistêmico	1	8	
J. Antiinfeciosos para uso sistêmico	13 (13,26%)	27 (22,13%)	
J01 Antibacterianos para uso sistêmico	12	27	0,144 ^a
J05 Antivirais para uso sistêmico	1	0	
N. Sistema nervoso	12 (12,24%)	10 (8,20%)	
N01 Anestésicos	2	2	
N02 Analgésicos	5	3	0,821 ^a
N05 Psicolépticos	2	3	
Outros (N03, N04)	3	2	
R. Aparelho respiratório	1 (1,02%)	1 (0,82%)	
R03 Antiasmáticos	-	1	0,157 ^a
R06 Anti-histamínicos para uso sistêmico	1	-	

4.2 ARTIGO 2 – Impacto do acompanhamento farmacoterapêutico na detecção de problemas relacionados a medicamentos e prevenção de eventos adversos em unidade de terapia intensiva

RESUMO

A farmacoterapia tem se tornando cada vez mais complexa e a ocorrência de problemas relacionados a medicamentos tem sido associada a resultados negativos na assistência em saúde. O presente estudo buscou identificar e classificar os problemas relacionados a medicamentos, avaliar os fatores de risco para a sua ocorrência e o impacto na detecção de eventos adversos a medicamentos. Os participantes foram submetidos a acompanhamento farmacoterapêutico, em avaliações que relacionavam as características clínicas, prescrição de medicamentos e as metas terapêuticas propostas por equipe multiprofissional. Os problemas relacionados a medicamentos foram categorizados segundo metodologia proposta pelo Pharmaceutical Care Network Europe, e posteriormente submetidos à regressão multinomial para identificação dos fatores de risco. O serviço de acompanhamento farmacoterapêutico proposto possibilitou a detecção de 50 eventos adversos a medicamentos e outros 170 problemas relacionados a medicamento que tinham potencial para atingir o paciente causando danos. Os problemas identificados nesta fase estavam mais frequentemente relacionados ao uso de antibacterianos, causados por combinações impróprias, doses inadequadas de medicamentos, que ocasionaram intervenções bem aceitas pela equipe multiprofissional, com adesão e resolução total do problema em mais de 85% dos casos. Os principais fatores de risco identificados foram o diagnóstico prévio de insuficiência renal, uso de Midazolam, Furosemida e Vancomicina. A baixa quantidade de eventos adversos detectada pelo acompanhamento farmacoterapêutico pode ser justificada pela identificação precoce e a resolução de problemas relacionados a medicamentos, intervindo antes que atingissem o participante. Dessa forma, o acompanhamento farmacoterapêutico se mostrou um método efetivo não apenas para a detecção, mas também para a prevenção de eventos adversos a medicamentos.

Palavras-chave: Segurança do Paciente. Eventos Adversos a Medicamentos. Unidade de Terapia intensiva. Acompanhamento Farmacoterapêutico.

INTRODUÇÃO

Medicamentos são geralmente prescritos com objetivo de alcançar uma resposta terapêutica ótima, com menor dano possível ao paciente. Contudo, a farmacoterapia tem se tornando cada vez mais complexa e a utilização inadequada de medicamentos pode estar associada a admissões e prolongamento do tempo de internação hospitalar, redução na qualidade de vida, aumento de morbimortalidade e elevação dos custos da atenção em saúde^{1,2}.

Embora os profissionais de saúde estejam preocupados com a segurança do paciente, danos indesejados ocorrem inevitavelmente, especialmente em ambientes complexos como em unidades de terapia intensiva (UTI). Os pacientes críticos, dada gravidade de suas doenças, disfunções orgânicas e tratamento com diversos medicamentos, constituem um grupo vulnerável para a ocorrência de problemas relacionados a medicamentos^{3,4}.

Problemas relacionados a medicamentos (PRM) são definidos como “eventos ou circunstâncias envolvendo a terapia farmacológica que efetivamente ou potencialmente interferem no desfecho de saúde desejado”⁵. A maioria dos PRM é previsível, potencialmente evitável, e sua frequência pode ser reduzida com otimização da farmacoterapia. Uma forma de tornar mais seguro e eficaz o uso de medicamentos consiste na inserção do farmacêutico clínico na equipe assistencial. Ao realizar atividades como revisão da farmacoterapia e acompanhamento farmacoterapêutico, o farmacêutico pode identificar e resolver PRM, evitando que estes atinjam o paciente causando danos, isto é, prevenindo a ocorrência de eventos adversos a medicamentos (EAM)^{6,7}.

A atuação do farmacêutico clínico em ambiente de terapia intensiva tem sido reconhecida como importante fator para melhoria na qualidade do cuidado prestado, com desfechos positivos no custo, mortalidade e tempo de internação⁸. O presente estudo buscou identificar, classificar e verificar os fatores de riscos associados à ocorrência de PRM em uma UTI por meio do acompanhamento farmacoterapêutico. Este serviço clínico farmacêutico também foi avaliado quanto a sua capacidade de identificar EAM.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo analítico, de intervenção, que buscou, por meio da realização de acompanhamento farmacoterapêutico, identificar fatores associados à ocorrência de problemas relacionados a medicamentos durante internações em uma UTI do Centro-Oeste brasileiro no período de setembro/2015 a abril/2016. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Alberto Rassi-HGG pelo parecer 1.177.803 e os participantes foram convidados a aderir voluntariamente mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Caso o convidado se apresentasse em condição de vulnerabilidade ou redução da capacidade de decisão, o consentimento era obtido por meio de seu responsável legal.

A UTI de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro foi utilizado como local de estudo. O hospital possui 229 leitos, com 40 específicos para a UTI, os quais estão divididos em uma ala cirúrgica e três alas clínicas, que admitem aproximadamente 1.100 pacientes/ano, principalmente em decorrência de complicações clínicas ou infecciosas de especialidades como cardiologia, nefrologia, pneumologia ou gastroenterologia.

Foram considerados elegíveis para este estudo pacientes admitidos nas alas com serviço clínico farmacêutico, maiores de 18 anos, com tempo de internação superior a 24 horas e que aceitaram participar mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos os pacientes admitidos na UTI para recuperação pós-cirúrgica. Os pacientes que tiveram mais de uma internação tiveram apenas a primeira admissão considerada para este estudo. Dessa forma, o estudo foi conduzido com amostra não-probabilística composta por 162 participantes.

O serviço clínico farmacêutico é estruturado por meio do acompanhamento farmacoterapêutico, que relaciona as características clínicas do paciente e discussão em reuniões multiprofissionais à avaliação da prescrição médica. Tais avaliações consideram aspectos como disponibilidade do medicamento; indicação clínica, contraindicações, histórico de alergias; dose, intervalo e via de administração; ajustes de dose para peso, funções hepática e renal; duração do tratamento; interações entre medicamentos e medicamento-alimento; compatibilidade farmacotécnica para administração de medicamentos via endovenosa ou via sonda; duplicidade terapêutica ou omissão de medicamentos; monitorização de parâmetros clínicos e laboratoriais; adequação a protocolos e diretrizes terapêuticas.

Esta análise foi realizada pelo farmacêutico, segundo dados obtidos em prontuário eletrônico, informações da discussão nas reuniões multiprofissionais, observação direta do paciente e nas ferramentas de suporte à tomada de decisão baseada em evidências UpToDate® (Wolters Kluwer Health Inc., 2016) e Micromedex® Solutions (Truven Health Analytics Inc., 2016). No caso da identificação de algum problema relacionado ao uso de medicamentos, eram realizadas intervenções com a finalidade de evitar ou minimizar danos. As intervenções compreendiam o contato verbal com equipe assistente (discussão, suporte técnico e orientação) e o registro em prontuário do problema relacionado a medicamento (PRM) identificado, e adesão da equipe.

As informações relacionadas às intervenções propostas foram coletadas do prontuário eletrônico, na seção de Evolução Farmacêutica. A ferramenta *PCNE Classification for drug related problems v.7.0⁵* foi utilizada para identificar, avaliar os problemas relacionados a medicamentos e classificá-los quanto tipo do problema, causa, intervenção planejada, adesão da equipe à intervenção e desfecho do PRM. A caracterização da amostra foi realizada de acordo com as seguintes variáveis: demográficas (idade e sexo), tempo de internação, causa da internação, diagnóstico principal e comorbidades, quantidade de medicamentos utilizados na internação, além dos escores prognósticos *Simplified Acute Physiology Score (SAPS3)*^{9,10} e *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*¹¹.

Os dados obtidos foram tabulados utilizando o software EPI Info® v.7.1.5.2 (Center for Disease Control and Prevention – CDC, 2015). A verificação de distribuição normal das variáveis quantitativas foi feita pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov, com as variáveis contínuas analisadas por meio do Teste T de Student. As variáveis categóricas foram analisadas pelo Teste do qui-quadrado de Pearson. Os potenciais fatores de risco para prever a ocorrência de PRM foram avaliados por meio de regressão logística multinomial. Todos os testes estatísticos foram realizados utilizando o software IBM® SPSS® Statistics v. 22 (IBM Corp., 2013) e foram considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante o período de coleta de dados 162 participantes foram admitidos no estudo, correspondentes a 1.948 participantes-dia. As internações em UTI foram motivadas principalmente por pneumonia (18,52%), insuficiência respiratória (8,02%) e insuficiência cardíaca (6,27%). Nos prontuários em que houve identificação de PRM foram verificados maior tempo de internação, utilização de maior diversidade de medicamentos e pior nível de disfunção orgânica na admissão na UTI, verificado a partir do escore SOFA. Na Tabela 1 foram descritas as características da população estudada, com dados estratificados quanto à ocorrência de PRM.

TABELA 1

Foram identificadas 220 circunstâncias que tinham potencial para causar resultados negativos relacionados à farmacoterapia ou que haviam, de fato, interferido no tratamento do participante. Em 113 prontuários houve a detecção de pelo menos um PRM, chegando-se a identificar o valor máximo 7 PRM durante a internação de um dos indivíduos. Conforme disposto na Tabela 2, a maior parte dos PRM estava relacionada ao risco de desencadear eventos adversos (68,64%) e à redução da efetividade do tratamento (17,27%), causados principalmente na etapa de prescrição por interações medicamentosas (27,73%), seleção de dose (13,18%) ou do agente terapêutico inadequados (9,09%). Os PRM identificados ocasionaram intervenções propostas junto ao prescritor em 78,18% dos casos, sugerindo principalmente alterações na dose prescrita (24,09%), novas instruções para utilização de medicamento (18,64%) e suspensão do medicamento (18,18%). As intervenções foram aceitas pela equipe em 92,27% dos casos e completamente implementadas em 85,45%, promovendo resolução total de 85,91% dos PRM.

TABELA 2

Os PRM identificados estavam relacionados a 312 medicamentos, constituídos por 74 especialidades farmacêuticas diferentes. Os principais grupos farmacológicos associados a PRM foram os antibacterianos de uso sistêmico (22,16%), agentes com alvo

terapêutico no sistema cardiovascular (9,29%) e antitrombóticos (8,33%). Os principais riscos relacionados à utilização desses grupos de medicamentos foram alterações na pressão arterial (12,27%), eventos tromboembólicos (10,45%), nefrotoxicidade (9,55%) e elevação desnecessária do custo de tratamento (9,09%). A Tabela 3 descreve os medicamentos em que foram encontrados PRM com maior frequência e os principais riscos associados aos problemas verificados nestes agentes.

TABELA 3

Os resultados da regressão logística para predição da ocorrência de PRM estão descritos na Tabela 4. O modelo proposto explica a ocorrência de 76,8% dos casos ($p < 0,001$), com sensibilidade de 92,04%, especificidade de 85,71%, i.e., acurácia de 90,12% para predizer a ocorrência ou determinar corretamente a ausência de PRM em um participante internado sob cuidados intensivos. Dentre os fatores de risco incluídos na regressão, destacaram-se o diagnóstico de insuficiência renal e a utilização de Midazolam durante internação, que estavam relacionados à maior chance de o participante apresentar algum PRM (OR = 8,38 e 7,96 respectivamente).

TABELA 4

Das 220 circunstâncias com potencial para causar resultados indesejados relacionados à terapia medicamentosa, 170 (77,27%) foram identificados pelo farmacêutico clínico e, por meio de intervenções farmacêuticas, os iminentes erros de medicação foram gerenciados pela equipe assistencial sem que houvesse prejuízo ao participante.

Os dados estudados permitiram verificar que o acompanhamento farmacoterapêutico foi capaz de identificar 50 eventos adversos a medicamentos, sem a possibilidade de preveni-los. Mesmo que não tenha ocorrido a interceptação do PRM antes que atingisse o participante, este serviço clínico farmacêutico possibilitou a identificação dos EAM e a intervenção junto à equipe assistente com a finalidade de minimizar danos. Os EAM estavam mais frequentemente relacionados à utilização de Insulina, Furosemida e antibacterianos e constituíram complicações cardiovasculares (20,00%), alterações glicêmicas (16,00%) e nas concentrações séricas de eletrólitos (16,00%). Estes agravos

foram causados principalmente por interações medicamentosas (20,00%) ou dose elevada do medicamento (22,00%), que ocasionaram intervenções propostas junto ao prescritor (94,00%). As principais alterações foram sugeridas na modificação da dose prescrita (28,00%), início de novo medicamento (26,00%) e suspensão do fármaco (24,00%). As intervenções foram aceitas pela equipe e completamente implementadas em 92,00%, promovendo resolução total de 86,00% dos PRM. A frequência, e classificação de eventos adversos a medicamentos identificados por meio do acompanhamento farmacoterapêutico estão descritos na Tabela 5.

TABELA 5

DISCUSSÃO

A utilização do acompanhamento farmacoterapêutico como ferramenta para a detecção de EAM possibilitou o reconhecimento desses eventos em baixa frequência, se comparada a estudos conduzidos em ambientes de terapia intensiva e que utilizaram outras metodologias para este fim: Rothschild et al. (2005), ao conduzirem *The Critical Care Safety Study* detectaram 80,5 eventos/1.000 pacientes-dia por meio de observação direta dos participantes⁴; em estudos envolvendo a utilização de trigger tools ou revisão abrangente de prontuário essas taxas podem variar de 13,8 a 116,8 eventos/1.000 pacientes-dia^{1,12-15}. Considerando as complicações clínicas ocasionadas e medicamentos relacionados a estes eventos, foram identificados, dentre outros agravos, danos nas funções cardiovasculares, metabólicas (eletrolíticas e glicêmicas) e renais, desencadeados por medicamentos com alvo terapêutico nestes sistemas orgânicos. Estes achados são corroborados por outros autores, que identificaram furosemida, insulina e a classe de antimicrobianos entre os principais desencadeadores de EAM e as complicações clínicas acima citadas entre os principais eventos adversos^{16,17}.

O acometimento desses sistemas orgânicos por EAM ocorridos em ambientes de terapia intensiva pode ser justificado por I) características fisiológicas do paciente, disfunções orgânicas e frequente utilização de medicamentos para estabilização hemodinâmica, causando complicações cardiovasculares, e no caso de diuréticos, distúrbios eletrolíticos¹⁸; II) evidências indicando que o controle glicêmico implica em

melhores desfechos clínicos^{19,20} e; III) internações motivadas por complicações infecciosas, requerendo a utilização de combinações de antimicrobianos, muitas vezes nefrotóxicos¹⁸.

A incidência de eventos adversos detectados por meio do acompanhamento da farmacoterapia, pode causar equivocada percepção de que este método apresenta baixa sensibilidade e é inadequado para a finalidade proposta, se comparado a outras metodologias aplicáveis a pacientes críticos^{9-15,21,22}. Entretanto, esse serviço clínico farmacêutico difere da maioria dos métodos de detecção de EAM por ser aplicado praticamente em tempo real, de modo prospectivo, que o torna mais suscetível a caracterizar o evento e fatores associados, possibilitando a redução de determinantes que possam encobrir a suspeita clínica do EAM^{7,23}. Os 50 eventos adversos detectados constituíram PRM que não puderam ser identificados antes que causassem prejuízo ao participante, mas que necessitaram de intervenções do farmacêutico clínico a fim de atenuar os danos. O acompanhamento farmacoterapêutico, sobretudo, desempenhou função relevante ao identificar outros 170 PRM, eventos adversos em potencial que puderam ser prevenidos antes que atingissem os participantes.

A densidade de incidência de PRM identificada no presente estudo foi próxima dos 124,7/1.000 participantes-dia relatados por Jiang et al. ao avaliar os erros de medicação prevenidos por farmacêutico em uma UTI chinesa²⁴. Contudo, autores divergem na frequência dos problemas identificados, a qual pode variar de 8 a 276 PRM/1.000 participantes-dia²⁴⁻²⁷. A amplitude desses resultados pode ser atribuída a diversos fatores, tais como especialidades médicas atendidas, recursos tecnológicos, características inerentes à UTI, metodologia utilizada para detecção PRM e definição de PRM adotada. Outro aspecto que pode exercer influência é o nível de implementação da atividade clínica do farmacêutico: no local onde a inserção desse profissional no ambiente de terapia intensiva já é consolidada costumam ser observadas menores frequências desses incidentes^{24,28-31}.

A metodologia utilizada neste estudo permitiu identificar o Omeprazol como alvo mais recorrente de atuação do farmacêutico clínico. Este medicamento constitui parte do tratamento de escolha para hemorragias digestivas, mas tem sua utilização em ambientes de terapia intensiva ampliada por ser utilizado para profilaxia de úlcera por stress em pacientes críticos³². O principal PRM associado a este medicamento consistiu na elevação do custo da farmacoterapia, principalmente quando utilizado na forma injetável, a qual deveria ser recomendada apenas quando há impossibilidade da sua administração por via oral ou quando exista contraindicação para alternativas terapêuticas de menor custo

(antagonistas de receptores H2). Adicionalmente, a prescrição de profilaxia para úlcera por stress em pacientes sem fatores de risco para lesão gástrica constitui utilização desnecessária de medicamento, problema frequente já descrito por Heidelbaugh et al.³³.

A classe farmacológica mais relacionada a ocorrência de PRM neste estudo foi a de antibacterianos, assim como relatado por diversos autores^{24,25,29,34,35}. Os principais agentes que necessitaram de atuação do farmacêutico clínico foram Piperacilina+Tazobactam, Claritromicina e Vancomicina, utilizados com maior frequência no local estudado. A utilização usual desses fármacos é motivada por admissões decorrentes de complicações infecciosas pulmonares³⁶⁻³⁸. Adicionalmente, o beta-lactâmico e o glicopeptídeo citados apresentam espectro de ação e distribuição tecidual que permitem sua utilização para tratamento de infecções em vários outros sítios³⁸⁻⁴⁰.

Os principais problemas relacionados à utilização de Piperacilina+Tazobactam estavam associados ao risco da formação de precipitado na linha de acesso venoso. Estes problemas puderam ser solucionados alterando os horários e vias de administração de outros medicamentos, evitando combinações impróprias causadas pelo tempo elevado para sua infusão e diversas incompatibilidades físico-químicas. A duração inadequada do tratamento com este antimicrobiano também foi causa frequente de PRM identificado com possibilidade de resultar em inefetividade terapêutica e indução de resistência bacteriana^{41,42}. Quanto à utilização de Claritromicina, as potenciais complicações identificadas estavam relacionadas às seguintes interações medicamentosas: I) prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma provocado por este macrolídeo quando associado a outros medicamentos que apresentam mesmo risco, possibilitando o desencadeamento de arritmias cardíacas⁴³; II) inibição de citocromo hepático P450 3A4, aumentando concentração sérica e efeitos tóxicos de diversos medicamentos. A intervenção proposta para estes casos consistiu na substituição de medicamentos e/ou monitorização clínica e laboratorial como recomendado por Vieweg et al.^{43,44}. Na utilização de Vancomicina, medicamento reconhecidamente nefrotóxico, foram necessárias intervenções com a finalidade de preservar a função renal: nesses casos era proposto ao prescritor o ajuste na dose e intervalos de administração do medicamento além da monitorização de parâmetros laboratoriais. O risco de manifestação da síndrome do homem vermelho, caracterizada pelo surgimento de prurido, eritema, angioedema e rubor em porção torácica superior decorrentes da liberação de histamina em infusão rápida de Vancomicina, também foi minimizado por meio de intervenções propostas quanto ao volume de diluição e tempo de infusão prescritos para este antimicrobiano^{45,46}.

As intervenções propostas na população avaliada foram motivadas principalmente pela ocorrência de interações medicamentosas, e que apesar de já terem sido descritas como frequente e importante aspecto na farmacoterapia de paciente crítico, sua predominância dentre outras causas de PRM não foi identificada em outros estudos^{17,47-50}. Pacientes sob cuidados intensivos constituem alvo para a ocorrência de interações medicamentosas uma vez que suas condições clínicas provocam alterações funcionais em diversos órgãos e requerem a combinação de diversos medicamentos³.

As interações foram ocasionadas principalmente pela administração medicamentos que alteravam a atividade do citocromo hepático P450, enzima que determina alterações farmacocinéticas em uma quantidade significativa de medicamentos. A interação de medicamentos que prolongam intervalo QT do eletrocardiograma também constituiu frequente alvo de intervenção do farmacêutico. A associação desses agentes tem motivado crescente preocupação devido ao risco de cardiotoxicidade, com arritmias, *torsades de pointes* e até parada cardíaca, que podem ser desencadeados tanto por mecanismos cinéticos (inibição do metabolismo de medicamentos com este potencial arritmogênico) quanto por sinergismo farmacodinâmico^{17,43}.

Outras causas importantes dos PRM detectados no presente estudo compreenderam a inadequação da dose prescrita, a seleção de medicamento inapropriado, e indicação de tratamento não percebida, as quais foram descritas por outros autores entre as principais causas de PRM^{24,31,34,51}. A compreensão e aplicação dos conceitos de farmacocinética permitiram ao farmacêutico avaliar o esquema terapêutico prescrito correlacionando características do medicamento às especificidades de cada participante: o comprometimento da função renal na população estudada, alterando o metabolismo e eliminação dos fármacos motivou a solicitação ao prescritor para adequação na dose dos medicamentos^{24,51}.

Avaliar a conformidade da prescrição médica a protocolos e diretrizes possibilitou identificar circunstâncias em que haviam alternativas terapêuticas de menor custo para o medicamento inicialmente prescrito (seleção de medicamento inadequado) e verificar casos em que o uso do medicamento era indicado, mas não constava em prescrição médica. Assim como verificado por Kucukarslan et al., estes casos de omissão compreendiam as profilaxias para eventos tromboembólicos e para úlcera por estresse, além do uso terapêutico de antimicrobianos, anti-hipertensivos e Insulina³¹.

O modelo de regressão multinomial identificou o diagnóstico de insuficiência renal como principal preditor da ocorrência de PRM. Os participantes com esta disfunção

orgânica apresentavam chances 8 vezes maiores de terem identificados problemas envolvendo os medicamentos utilizados. Alterações farmacocinéticas decorrentes da deficiência na excreção renal e a exacerbação do desequilíbrio eletrolítico causado por diversos medicamentos são considerados os motivos dessa predisposição³. Estes dados corroboram os apresentados por Kane-Gill et al., que verificaram que pacientes críticos com insuficiência renal aguda tinham chances 16 vezes maiores de apresentarem EAM³.

Considerando as causas inerentes à farmacoterapia, a utilização de Furosemida, Midazolam e Vancomicina constuíram fatores de risco no modelo proposto. Características inerentes a esses medicamentos como a elevada utilização desses medicamentos em UTI, diversidade de interações medicamentosas conhecidas e a necessidade de frequentes ajustes de dose podem justificar a chance desses agentes terapêuticos estarem relacionados ao PRM¹⁷. Assim como verificado por Kane-Gill et al., a quantidade de medicamentos prescritos também constituiu um fator de risco³.

Os PRM identificados pelo farmacêutico necessitaram em sua maioria de intervenção junto ao prescritor (78,18%); nos casos de menor complexidade, que necessitassem apenas de monitorização, ou que a resolução do PRM não dependesse da atuação do médico, este profissional era apenas informado. As intervenções propostas foram bem recebidas pela equipe, com adesão e resolução total do problema superiores a 85%. Esta aceitação corrobora os dados encontrados por outros autores, que chegam a encontrar 99% de adesão da equipe às intervenções farmacêuticas^{8,31,34,51}. Dentre os fatores relacionados à elevada aceitação podem ser citadas: divisão de responsabilidade na terapia medicamentosa com médicos e enfermeiros; participação em reuniões multiprofissionais, garantindo a segurança no uso de medicamentos, provendo informações à equipe multiprofissional; e a reconstrução da imagem do farmacêutico anteriormente associado aos custos e centrado em um produto tecnicamente obtido^{8,52}.

Uma das limitações encontradas durante a realização do estudo é relativa ao fato de se tratar de um estudo unicêntrico, com tamanho amostral que não permitiu estreitar intervalos de confiança com baixos valores de significância. Ainda assim foi possível alcançar resultados estatísticos satisfatórios considerando $p < 0,05$ e IC95%.

A diversidade de conceitos adotados nos estudos envolvendo segurança do paciente dificulta a comparação e reprodutibilidade dos dados obtidos por cada autor. Este obstáculo também é observado durante a categorização dos PRM identificados, uma vez que em estudos para ambientes de terapia intensiva apresentavam diversas metodologias para detecção e classificação dos PRM.

O presente estudo é um dos primeiros a utilizar a versão 7.0 (2016) do *PCNE Classification for Drug related problems*⁵, que dentro das principais alterações em relação às versões anteriores, passou a apresentar um domínio que possibilita a mensuração direta da adesão da equipe às intervenções propostas. Esta ferramenta demonstrou-se apta à aplicação tanto na rotina clínica quanto em atividades de pesquisa.

A regressão multinomial é uma ferramenta comumente utilizada em estudos em que a ocorrência de EAM é o desfecho avaliado. A aplicação desse instrumento na identificação dos fatores de risco para a ocorrência de PRM não constitui uma prática comum nos estudos com essa área temática, embora possibilite priorizar alvos para intervenção do farmacêutico antes que danos acometam os pacientes.

CONCLUSÃO

O serviço clínico farmacêutico, por meio do acompanhamento farmacoterapêutico, possibilitou a detecção de EAM e PRM. A baixa frequência de EAM detectados se deve principalmente à identificação precoce do PRM e sua resolução antes que atingissem o participante.

Os PRM foram causados principalmente por interações medicamentosas, doses elevadas e seleção do medicamento inadequado. A análise dos fatores de risco para ocorrência de PRM demonstrou que havia associação destes problemas com o diagnóstico prévio de insuficiência renal, a utilização de midazolam, furosemida e vancomicina.

A atuação do farmacêutico clínico ocasionou intervenções aceitas pela equipe multiprofissional, com adesão e resolução total do problema em mais de 85% dos casos. Dessa forma, o acompanhamento farmacoterapêutico mostrou-se como um método efetivo não apenas para a detecção, mas também para a prevenção de eventos adversos a medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIGRÁFICAS

1. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1997;277:301-6.
2. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*. 1997;277:307-11.
3. Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, et al. Identification of risk factors for adverse drug events in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;40(3):823–8.
4. Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, et al. The Critical Care Safety Study: the incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med*. 2005;33:1694-700.
5. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation (PCNE). PCNE Classification for drug related problems version 7.0, 2016. Disponível em: <http://www.pcne.org/upload/files/152_PCNE_classification_V7-0.pdf> Acesso em 02 nov 2016.
6. Abdelaziz K, Abdelrahim ME. Identification and categorisation of drug-related problems on admission to an adult intensive care unit. *Eur J Hosp Pharm*. 2015;22:138-41.
7. Guignard B, Bonnabry P, Perrier A, et al. Drug-related problems identification in general internal medicine: The impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist. *Eur J. Intern Med*. 2015;26:399-406.
8. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999;282(3):267-70.
9. Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med*. 2005;31:1336-44.
10. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31:1345-55.
11. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
12. Benkirane RR, R-Abouqal R, Haimeur CC, et al. Incidence of adverse drug events and medication errors in intensive care units: a prospective multicenter study. *J Patient Saf*. 2009;5(1):16-22.
13. Hisham M, Sivakumar MN, Veerasekar G. Impact of clinical pharmacist in an Indian Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20:78-83.
14. Anthes AM, Harinstein LM, Smithburger PL, et al. Improving adverse drug event detection in critically ill patients through screening intensive care unit transfer summaries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(5):510-16.
15. Smithburger PL, Buckley MS, Culver MA, et al. A multicenter evaluation of off-label medication use and associated adverse drug reactions in adult medical ICUs. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1612-21.
16. Joshua L, Devi P, Guido S. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(7):639-45.

17. Reis AMM, Cassiani SHB. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:625-32.
18. Kane-Gill SL, LeBlanc JM, Dasta JF, *et al*. A multicenter study of the point prevalence of drug-induced hypotension in the ICU. *Crit Care Med*. 2014;42(10):2197-203.
19. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(8):933-44.
20. D'Ancona G, Bertuzzi F, Sacchi L, *et al*. Iatrogenic hypoglycemia secondary to tight glucose control is an independent determinant for mortality and cardiac morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(2):360-6.
21. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, *et al*. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med* 1997;25(8):1289-97.
22. Resar RR, Rozich JD, Simmonds T, *et al*. A trigger tool to identify adverse events in the intensive care unit. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2006 32(10):585-90.
23. Fideles GM, Alcântara-Neto JM, Peixoto Júnior AA, *et al*. Recomendações farmacêuticas em unidade de terapia intensiva: três anos de atividades clínicas. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(2):149-54.
24. Jiang SP, Chen J, Zhang XG, *et al*. Implementation of pharmacists' interventions and assessment of medication errors in an intensive care unit of a Chinese tertiary hospital. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:861–6.
25. Klopotoska JE, Kuiper R, van Kan HJ, *et al*. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Crit Care*. 2010;14:R174.
26. Carayon P, Wetterneck TB, Cartmill R, *et al*. Characterising the complexity of medication safety using a human factors approach: an observational study in two intensive care units. *BMJ Qual Saf*. 2014;23(1):56–65.
27. Sakuma M, Ida H, Nakamura T, *et al*. Adverse drug events and medication errors in Japanese paediatric inpatients: a retrospective cohort study. *BMJ Qual Saf*. 2014;0:1-8.
28. Ho CK, Mabasa VH, Leung VWY, *et al*. Assessment of Clinical Pharmacy Interventions in the Intensive Care Unit *Can J Hosp Pharm*. 2013;66(4):212-8.
29. Kim JM, Park SJ, Sohn YM, *et al*. Development of clinical pharmacy services for intensive care units in Korea. *SpringerPlus*. 2014;3:34.
30. Kjeldsen LJ, Birkholm T, Fischer H, *et al*. Characterization of drug-related problems identified by clinical pharmacy staff at Danish hospitals. *Int J Clin Pharm*. 2014;36:734.
31. Kucukarslan SN, Corpus K, Mehta N, *et al*. Evaluation of a Dedicated Pharmacist Staffing Model in the Medical Intensive Care Unit. *Hosp Pharm*. 2013;48(11):922-30.
32. Buckley MS, Park AS, Anderson CS, *et al*. Impact of a Clinical Pharmacist Stress Ulcer Prophylaxis Management Program on Inappropriate Use in Hospitalized Patients. *Am J Med*. 2015;128(8):905-13.
33. Heidelbaugh JJ, Kim AH, and Chang R *et al* .Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Ther Adv Gastroenterol*. 2012;5(4):219-32.
34. Lucca JM, Ramesh M, Narahari GM, *et al*. Impact of clinical pharmacist interventions on the cost of drug therapy in intensive care units of a tertiary care teaching hospital. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3:242-7.

35. Vincent, RJ, Marshall J, Silva E, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302:2323-29.
36. Bao H, Lv Y, Wang D, et al. Clinical outcomes of extended versus intermittent administration of piperacillin/tazobactam for the treatment of hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Oct 28.
37. Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, et al. Macrolide-Based Regimens and Mortality in Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;55(3):371-80.
38. Revilla N, Martín-Suárez A, Pérez MP, et al. Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(2):201-12.
39. Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, et al. Piperacillin–tazobactam: a β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(3):365-83.
40. Felton TW, Roberts JA, Lodise TP, et al. Individualization of Piperacillin Dosing for Critically Ill Patients: Dosing Software To Optimize Antimicrobial Therapy. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2014;58(7):4094-102.
41. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;56:272-82.
42. Kaufman SE, Donnell RW, Hickey WS. Rationale and evidence for extended infusion of piperacillin-tazobactam. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(16):1521-6.
43. Letsas KP, Efremidis M, Kounas SP, et al. Clinical characteristics of patients with drug-induced QT interval prolongation and torsade de pointes: identification of risk factors. *Clin Res Cardiol*. 2009;98:208-12.
44. Vieweg WVR, Hancox JC, Hasnain N, et al. Clarithromycin, QTc interval prolongation and torsades de pointes: the need to study case reports. *Ther Adv Infect Dis*. 2013;1(4):121-38.
45. Garrelts JC, Peterie JD. Vancomycin and the "Red-man's syndrome". *N Engl J Med*. 1985;312(4):245
46. Polk RE, Healy DP, Shwartz LB, et al. Vancomycin and the Red-Man Syndrome: Pharmacodynamics of Histamine Release. *J Infect Dis*. 1988;157(3):502-7.
47. Rivkin A, Yin H. Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients. *J Crit Care*. 2011;26:104.e1-104.e6
48. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug–drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract*. 2012;20:402-8.
49. Uijtendaal EV, van Harssel LLM, Hugenholtz GWK, et al. Analysis of Potential Drug-Drug Interactions in Medical Intensive Care Unit Patients. *Pharmacotherapy*. 2014;34(3):213-9.
50. Beniasadi S, Farzanegan B, Alehashem M. Important drug classes associated with potential drug–drug interactions in critically ill patients: highlights for cardiothoracic intensivists. *Ann Intensive Care*. 2015;5:44
51. Lu TH, Lee YY, Tsai SC, et al. The Outcome of Clinical Pharmacists' Interventions in a Taiwanese Hospital on Pharmacoeconomics and Cost Saving. *Exp Clin Med*.

2014;6(4):139-42.

52. Jiang SP, Zheng X, Li X, et al. Effectiveness of pharmaceutical care in an intensive care unit from China: A pre- and post-intervention study. Saudi Med J. 2012;33(7):756-62.

Tabela 1: Características epidemiológicas, escores prognósticos e causas de internação dos participantes admitidos na unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro. Brasil, 2016.

	Total	Sem PRM	Com PRM	p
Pacientes elegíveis	162	49	113	-
Sexo				
Masculino (%)	95 (58,64%)	28 (57,14%)	67 (59,29%)	0,799 ^a
Feminino (%)	67 (41,36%)	21 (42,86%)	46 (40,71%)	
Idade	66,12 ± 17,76	69,22 ± 17,66	64,77 ± 17,71	0,143 ^b
Tempo de internação	12,02 ± 11,48	6,57 ± 4,77	14,16 ± 12,05	< 0,001 ^b
SAPS3	64,36 ± 18,20	60,76 ± 21,25	65,92 ± 16,56	0,134 ^b
SOFA na admissão	6,24 ± 4,46	4,86 ± 3,93	6,85 ± 4,56	0,006 ^b
Causas de internação - CID10				
J00-J99 Doenças do aparelho respiratório	53 (32,72%)	13 (26,53%)	42 (37,17%)	0,294 ^a
I00-I99 Doenças do aparelho circulatório	31 (19,14%)	8 (16,33%)	23 (20,35%)	
N00-N99 Doenças do aparelho geniturinário	24 (14,81%)	9 (18,37%)	16 (14,16%)	
K00-K93 Doenças do aparelho digestivo	18 (11,11%)	4 (8,16%)	14 (12,39%)	
A01-B99 Doenças infecciosas e parasitárias	10 (6,17%)	5 (10,20%)	5 (4,42%)	
Outros CID 10 (%)	26 (16,05%)	10 (20,41%)	13 (11,50%)	
Medicamentos ao longo da internação	16,74 ± 7,72	11,63 ± 3,55	18,96 ± 7,99	< 0,001 ^b

SAPS3: Simplified Acute Physiology Score^{9,10}; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment¹¹; CID10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª Revisão; a- Teste do qui-quadrado de Pearson para independência; b- Teste T de Student para variáveis independentes.

Tabela 2: Classificação dos problemas relacionados a medicamentos identificados na unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro segundo *Pharmaceutical Care Network Europe Foundation – PCNE Classification for drug related problems*, v. 7.0⁵. Brasil, 2016.

Problemas relacionados a medicamentos detectados	220
Pacientes com PRM (%)	113 (69,75%)
Incidência cumulativa (PRM/participante)	1,36
Densidade de incidência (PRM/1.000 participantes-dia)	112,94
Problemas em potencial e observados	
P2.1 Ocorrência de evento adverso a medicamento	151 (68,64%)
P1.2 Efeito do tratamento farmacológico não ótimo	38 (17,27%)
P1.3 Tratamento farmacológico não necessário	16 (7,27%)
P1.4 Indicação não tratada	10 (4,55%)
Outros	11 (5,00%)
Causas de PRM	
C1.4* Combinação imprópria de medicamentos ou medicamentos e alimentos	89 (40,45%)
<i>Interações medicamento-medicamento</i>	61 (27,73%)
<i>Interações medicamento-alimento</i>	8 (3,64%)
<i>Incompatibilidades físico-química para mistura endovenosa</i>	20 (9,09%)
C3.2 Dose do medicamento muito alta	29 (13,18%)
C1.2 Medicamento impróprio (dentro das diretrizes, mas inadequado)	20 (9,09%)
C1.6 Indicação de tratamento não percebida	14 (6,36%)
C1.5 Duplicação imprópria de grupo terapêutico ou princípio ativo	10 (4,55%)
C6.1 Horário ou intervalos de administração impróprios	10 (4,55%)
Outros	48 (21,82%)
Intervenções ao nível do prescritor	
I1.3 Intervenção proposta ao prescritor	172 (78,18%)
I1.1 Prescritor apenas informado	47 (21,36%)
I1.2 Prescritor solicitou informações	1 (0,45%)
Intervenções ao nível do medicamento	
I3.2 Dose de medicamento alterada	53 (24,09%)
I3.4 Instruções para utilização alteradas	41 (18,64%)
I3.5 Medicamento suspenso	40 (18,18%)
I3.1 Medicamento alterado	36 (16,36%)
I3.6 Novo medicamento iniciado	24 (10,91%)
Outros	26 (11,82%)
Adesão às intervenções	
A1.1 Intervenção aceita e completamente implementada	188 (85,45%)

A1.3 Intervenção aceita, mas não implementada	13 (5,91%)
A2.2 Intervenção não aceita: sem acordo	9 (4,09%)
A2.1 Intervenção não aceita: não é viável	8 (3,64%)
A1.2 Intervenção aceita, parcialmente implementada	2 (0,91%)

Desfecho

O1.0 Problema totalmente resolvido	189 (85,91%)
O3.2 Problema não resolvido, falta de cooperação do prescritor	20 (9,09%)
O2.0 Problema parcialmente resolvido	6 (2,73%)
O3.4 Sem necessidade ou possibilidade de resolver o problema	5 (2,27%)

* Na classificação proposta pelo PCNE não existe estratificação para o item C1.4 Combinação imprópria de medicamentos ou medicamentos e alimentos. Neste trabalho causa de PRM C1.4 foi categorizada em: 1) Interações medicamento-medicamento; 2) Interações medicamento-alimento; 3) Incompatibilidade físico-química para mistura endovenosa.

Tabela 3: Medicamentos envolvidos e principais problemas relacionados a medicamentos detectados na unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro. Brasil, 2016.

		n = 312[†]
Omeprazol		17 (5,45%)
	Custo financeiro elevado	10
	Gastrite (inefetividade terapêutica)	4
	Outros	3
Piperacilina+Tazobactam		16 (5,13%)
	Formação de precipitado em acesso venoso	7
	Inefetividade terapêutica / resistência	5
	Outros	4
Insulina Regular		16 (5,13%)
	Hipoglicemia	12
	Hiperglicemia (dose abaixo do necessário)	3
	Formação de precipitado em acesso venoso	1
Furosemida		13 (4,17%)
	Hipocalcemia	4
	Nefrotoxicidade e injúria renal	3
	Outros	6
Midazolam		12 (3,85%)
	Formação de precipitado em acesso venoso	9
	Sedação excessiva	2
	Crises convulsivas (interação com anticonvulsivante)	1
Claritromicina		12 (3,85%)
	Arritmias cardíacas (prolongamento de intervalo QT)	5
	Sedação excessiva (interação com sedativos)	4
	Outros	3
Vancomicina		11 (3,52%)
	Nefrotoxicidade e injúria renal	8
	Rash cutâneo	3
Fentanil		11 (3,52%)
	Sedação excessiva	9
	Formação de precipitado em acesso venoso	2
Enoxaparina		11 (3,52%)
	Sangramento	5
	Custo financeiro elevado	4
	Trombose (dose abaixo do necessário)	2
Outros		193 (61,86%)

† O número de medicamentos desencadeadores é superior ao de problemas relacionados a medicamentos pois alguns PRM podem ser atribuídos a mais de um medicamento (interações medicamentosas, incompatibilidades físico-química para misturas endovenosas)

Tabela 4: Regressão logística multinomial para predição de problemas relacionados a medicamentos na unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do Centro-Oeste brasileiro. Brasil, 2016.

Variável	β coeficiente	OR (IC 95%)	<i>p</i>
Tempo de internação	0,09	1,09 (0,93-1,29)	0,286
SAPS3	0,04	1,04 (0,99-1,10)	0,100
Quantidade de medicamentos	0,31	1,37 (1,10-1,70)	0,005
Diagnóstico prévio insuficiência renal	2,13	8,38 (1,27-55,13)	0,027
Uso de diuréticos	1,77	5,87 (1,51-22,70)	0,010
Uso de vancomicina	1,57	4,82 (1,09-21,45)	0,039
Uso de midazolam	2,07	7,96 (1,35-46,84)	0,022

R² Nagelkerke 0,768

Tabela 5: Eventos adversos a medicamentos, medicamentos associados e classificação segundo *Pharmaceutical Care Network Europe Foundation - PCNE Classification for drug related problems*, v. 7.0. Brasil, 2016.

Pacientes com EAM (%)	42 (25,93%)
Incidência cumulativa (EAM/participante)	0,31
Densidade de incidência (EAM/1.000 participantes-dia)	25,67
Eventos adversos a medicamentos detectados	50
Instabilidade hemodinâmica e arritmias cardíacas	10 (20,00%)
Distúrbio eletrolítico (K ⁺ , Na ⁺)	8 (16,00%)
Hipoglicemia e hiperglicemia	8 (16,00%)
Nefrotoxicidade e injúria renal	6 (12,00%)
Sangramento	5 (10,00%)
Outros (diarreia, rash, vômitos, sedação excessiva, convulsão, tremores, precipitado em acesso venoso – tromboembolismo)	18 (36,00%)
Medicamentos desencadeadores de eventos adversos	63[†]
Insulina Regular	8 (12,70%)
Furosemida	3 (4,76%)
Amicacina	3 (4,76%)
Vancomicina	3 (4,76%)
Claritromicina	2 (3,17%)
Outros	44 (69,84%)
Problemas observados	
P2.1 Ocorrência de evento adverso a medicamento	43 (86,00%)
P1.2 Efeito do tratamento farmacológico não ótimo	4 (8,00%)
P1.4 Indicação não tratada	3 (6,00%)
Causas	
C1.4* Combinação imprópria de medicamentos ou medicamentos e alimentos	13 (26,00%)
<i>Interações medicamento-medicamento</i>	10 (20,00%)
<i>Interações medicamento-alimento</i>	2 (4,00%)
<i>Incompatibilidades físico-química para mistura endovenosa</i>	1 (2,00%)
C3.2 Dose do medicamento muito alta	11 (22,00%)
C1.8 Medicamento sinérgico/preventivo necessário e não administrado	7 (14,00%)
C1.6 Indicação de tratamento não percebida	4 (8,00%)
C8.1 Monitoramento de resultados ausente ou impróprio	4 (8,00%)
Outros	11 (22,00%)
Intervenções ao nível do prescritor	
I1.3 Intervenção proposta ao prescritor	47 (94,00%)
I1.1 Prescritor apenas informado	3 (6,00%)

Intervenções ao nível do medicamento

I3.2 Dose de medicamento alterada	14 (28,00%)
I3.6 Novo medicamento iniciado	13 (26,00%)
I3.5 Medicamento suspenso	12 (24,00%)
Outros	11 (22,00%)

Adesão às intervenções

A1.1 Intervenção aceita e completamente implementada	46 (92,00%)
A1.3 Intervenção aceita, mas não implementada	3 (6,00%)
A2.1 Intervenção não aceita: não é viável	1 (2,00%)

Desfecho

O1.0 Problema totalmente resolvido	43 (86,00%)
O2.0 Problema parcialmente resolvido	4 (8,00%)
O3.2 Problema não resolvido, falta de cooperação do prescriptor	3 (6,00%)

* Na classificação proposta pelo PCNE não existe estratificação para o item C1.4 Combinação imprópria de medicamentos ou medicamentos e alimentos. Neste trabalho causa de PRM C1.4 foi categorizada em: 1) Interações medicamento-medicamento; 2) Interações medicamento-alimento; 3) Incompatibilidade físico-química para mistura endovenosa.

† O número de medicamentos desencadeadores é superior ao de problemas relacionados a medicamentos pois alguns PRM podem ser atribuídos a mais de um medicamento (interações medicamentosas, incompatibilidades físico-química para misturas endovenosas)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1 CONCLUSÕES

As metodologias avaliadas no presente estudo permitiram a detecção de EAM em participantes internados sob cuidados críticos, e identificaram principalmente eventos relacionados ao uso de antimicrobianos, antitrombóticos e insulinas.

Respeitando as características inerentes a cada método, *trigger tool* e revisão abrangente de prontuário, utilizados na primeira fase desse estudo, tiveram desempenho semelhante no que se refere a quantidade, tipo do evento e medicamentos relacionados. O grupo submetido a revisão abrangente de prontuário teve maior diversidade de informações coletadas e eventos identificados, enquanto a utilização de *trigger tool* permitiu direcionar a detecção de EAM aos rastreadores.

Embora a estruturação do processo de coleta de dados por meio de *trigger tool* direcionasse a detecção de EAM aos eventos de maior ocorrência, aquisição dos dados torna mais vantajosa a utilização desse método em razão do menor tempo necessário para revisão do prontuário.

O serviço de acompanhamento farmacoterapêutico proposto possibilitou a detecção de EAM em quantidade menor se comparado aos métodos utilizados na primeira fase deste estudo. A baixa frequência na detecção de EAM foi atribuída à identificação precoce de problemas relacionados a medicamentos e sua resolução antes que causassem danos aos participantes. A avaliação da farmacoterapia, considerando aspectos relacionados à condição clínica dos participantes e as metas terapêuticas propostas pela equipe assistencial, permitiu a identificação dos principais fatores de risco para ocorrência de PRM: diagnóstico prévio de insuficiência renal, uso de Midazolam, Furosemida e Vancomicina.

A atuação do farmacêutico clínico ocasionou intervenções aceitas pela equipe multiprofissional, com adesão e resolução total do problema em mais de 85% dos casos. Dessa forma, o acompanhamento farmacoterapêutico mostrou-se como um método efetivo não apenas para a detecção, mas também para a prevenção de EAM.

5.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Identificar um problema é uma etapa importante na sua resolução, e no contexto da segurança do paciente, a detecção dos EAM se faz necessária para redução dos riscos aos quais os usuários dos serviços de saúde são submetidos. Conhecer a frequência, agentes causadores e outros determinantes da ocorrência desses eventos possibilita aos gestores adotar estratégias para melhoria na qualidade do cuidado.

Os métodos utilizados no presente estudo foram capazes de detectar e classificar os EAM em pacientes críticos. No caso do acompanhamento farmacoterapêutico, foi possível a prevenção desses eventos adversos, pela identificação de seus precursores, os PRM.

A busca por EAM realizada de forma retrospectiva, como na revisão abrangente de prontuário e com *trigger tool*, possibilita a realização de um diagnóstico situacional da segurança na utilização de medicamentos. Neste aspecto, o presente trabalho pode constituir o ponto de partida para planejar as intervenções necessárias para progressos. Dentre as diversas estratégias possíveis de serem adotadas podemos enumerar I) a implantação de protocolos clínicos que orientem a utilização de medicamentos frequentemente associados a EAM; II) educação continuada dos profissionais envolvidos em todo o processo de utilização de medicamentos, capacitando-os a perceber e notificar EA em suas rotinas; III) aplicação ostensiva de metodologias ativas para a detecção de EAM e redução na dependência das informações procedentes da notificação voluntária; e IV) incorporação de farmacêuticos clínicos na equipe multiprofissional, para provisão de serviços como conciliação de medicamentos, revisão de farmacoterapia e acompanhamento farmacoterapêutico.

O acompanhamento farmacoterapêutico, centrado na assistência ao participante ao invés da análise de dados no prontuário, apresentou resultados significativos na segurança do uso de medicamentos na UTI. Por ser aplicado de forma prospectiva, este serviço farmacêutico possibilitou a intervenção em PRM evitando ou minimizando os danos aos participantes em tempo real.

Os EAM foram circunstâncias comuns durante a condução deste estudo e os pacientes em sob cuidados intensivos se mostraram vulneráveis aos resultados indesejados da farmacoterapia. A adoção de estratégias robustas para detecção desses eventos pode constiuir um novo paradigma na cultura de segurança na instituição. Neste contexto, a inserção do farmacêutico na equipe assistencial constitui um fator de proteção ao paciente, com potencial para reduzir custos da assistência.

REFERÊNCIAS

- Abdelaziz K, Abdelrahim ME. Identification and categorisation of drug-related problems on admission to an adult intensive care unit. *Eur J Hosp Pharm.* 2015;22:138-41.
- Agarwal S, Classen D, Larsen G, et al. Prevalence of adverse events in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:568-78.
- American Pharmacist Association, National Association of Chain Drug Stores Foundation. Medication therapy management in pharmacy practice: core elements of an MTM service model (version 2.0). *J Am Pharm Assoc.* 2008; 48(3):341-53.
- Andrews LB, Stocking C, Krizek T, et al. An alternative strategy for studying adverse events in medical care. *Lancet.* 1997;349(9048):309-13.
- Anthes AM, Harinstein LM, Smithburger PL, et al. Improving adverse drug event detection in critically ill patients through screening intensive care unit transfer summaries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(5):510-16.
- Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, et al. Macrolide-Based Regimens and Mortality in Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012;55(3):371-80.
- Bao H, Lv Y, Wang D, et al. Clinical outcomes of extended versus intermittent administration of piperacillin/tazobactam for the treatment of hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Oct 28.
- Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA.* 1997;277:307-11.
- Bates DW. Preventing medication errors: a summary. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(14):S3-9.
- Beale R, Janes JM, Brunkhorst FM, et al. Global utilization of low-dose corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a report from the PROGRESS registry. *Crit Care.* 2010;14:R102.
- Beniasadi S, Farzanegan B, Alehashem M. Important drug classes associated with potential drug–drug interactions in critically ill patients: highlights for cardiothoracic intensivists. *Ann Intensive Care.* 2015;5:44
- Benkirane RR, R-Abouqal R, Haimeur CC, et al. Incidence of adverse drug events and medication errors in intensive care units: a prospective multicenter study. *J Patient Saf.* 2009;5(1):16-22.
- Bissell BD, Erdman MJ, Smotherman C, et al. The impact of endocrine supplementation on adverse events in septic shock. *J Crit Care.* 2015;30:1169-73
- Buckley MS, Park AS, Anderson CS, et al. Impact of a Clinical Pharmacist Stress Ulcer Prophylaxis Management Program on Inappropriate Use in Hospitalized Patients. *Am J Med.* 2015;128(8):905-13.
- Bürkle T, Müller F, Patapovas A, et al. A new approach to identify, classify and count drug-related events. *Br J Clinl Pharmacol.* 2013;76:56-68.
- Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: A systematic review. *Cad Saude*

Pub. 2009;25(Suppl3):S360-72.

Carayon P, Wetterneck TB, Cartmill R, et al. Characterising the complexity of medication safety using a human factors approach: an observational study in two intensive care units. *BMJ Qual Saf.* 2014;23(1):56–65.

Charles V. Segurança do paciente: orientações para evitar os eventos adversos. Porto Alegre (RS): Yendis. 2010.

Chisholm-Burns MA, Zivin JSG, Lee JK, et al. Economic effects of pharmacists on health outcomes in the United States: A systematic review. *Am J Health-Syst Pharm.* 2010;67(19):1624-34.

Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 1997;277:301-6.

Classen DC, Resar R, Griffin F, et al. 'Global Trigger Tool' shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood).* 2011;30(4):581-9.

Conselho Federal de Farmácia (BR). Resolução nº. 585, de 29 de agosto de 2013, que regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 25 set 2013; Seção 1:186-8.

Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, et al. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med* 1997;25(8):1289-97.

Culleré CB, Torner MQG, Ruiz JA, et al. Detección de acontecimientos adversos producidos por medicamentos durante la estancia hospitalaria. *Farm Hosp.* 2009;33(6):312-23.

D'Ancona G, Bertuzzi F, Sacchi L, et al. Iatrogenic hypoglycemia secondary to tight glucose control is an independent determinant for mortality and cardiac morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(2):360-6.

Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56:272-82.

Federação Internacional Farmacêutica (FIP); Organização Mundial de Saúde (OMS). Directrices conjuntas FIP/OMS sobre buenas prácticas en Farmácia: estándares para la calidad de los servicios farmacéuticos. Hyderabad: FIP/OMS, 2011.

Felton TW, Roberts JA, Lodise TP, et al. Individualization of Piperacillin Dosing for Critically Ill Patients: Dosing Software To Optimize Antimicrobial Therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014;58(7):4094-102.

Fideles GM, Alcântara-Neto JM, Peixoto Júnior AA, et al. Recomendações farmacêuticas em unidade de terapia intensiva: três anos de atividades clínicas. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(2):149-54.

Franklin BD, Birch S, Schachter M, et al. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: A pilot study. *Int J Pharmy Pract.* 2010;18(5):305-11.

Freitas ERF. Perfil e gravidade dos pacientes das unidades de terapia intensiva: aplicação do escore APACHE II. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2010;18(3):20-6.

Garland A, Olafson K, Ramsey CD, et al. Epidemiology of critically ill patients in intensive care units: a population-based observational study. *Crit Care.* 2013;17:R212.

Garrelts JC, Peterie JD. Vancomycin and the "Red-man's syndrome". *N Engl J Med.*

1985;312(4):245

Gin A, Dilay L, Karlowky JA, et al. Piperacillin–tazobactam: a β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(3):365-83.

Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition) IHI Innovation Series white paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement, 2009. Disponível em <<http://www.ihl.org>> Acesso em 10 jan 2016.

Groeger JS, Guntupalli KK, Strosberg M, et al. Descriptive analysis of critical care units in the US: patient characteristics and intensive care unit utilization. *Crit Care Med*. 1993;21:279-91.

Guignard B, Bonnabry P, Perrier A, et al. Drug-related problems identification in general internal medicine: The impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist. *Eur J Intern Med*. 2015;26:399-406.

Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29:385-96.

Heidelbaugh JJ, Kim AH, and Chang R et al .Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Ther Adv Gastroenterol*. 2012;5(4):219-32.

Hisham M, Sivakumar MN, Veerasekar G. Impact of clinical pharmacist in an Indian Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20:78-83.

Ho CK, Mabasa VH, Leung VWY, et al. Assessment of Clinical Pharmacy Interventions in the Intensive Care Unit *Can J Hosp Pharm*. 2013;66(4):212-8.

Institute for Healthcare Improvement (IHI). How-to Guide: Prevent Harm from High-Alert Medications. Cambridge(MA): Institute for Healthcare Improvement, 2012. Disponível em <<http://www.ihl.org>>. Acessado em 17 jan 2016.

Institute for Safe Medication Practices (ISMP). ISMP's List of High Alert Medications, 2014. Disponível em <<http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>>. Acessado em 31 jan 2016.

Jiang SP, Chen J, Zhang XG, et al. Implementation of pharmacists' interventions and assessment of medication errors in an intensive care unit of a Chinese tertiary hospital. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:861–6.

Jiang SP, Zheng X, Li X, et al. Effectiveness of pharmaceutical care in an intensive care unit from China: A pre- and post-intervention study. *Saudi Med J*. 2012;33(7):756-62.

Joshua L, Devi P, Guido S. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(7):639-45.

Kahn LM, Al-Harhi SE, Alkreathy HM, et al. Detection of adverse drug reactions by medication antidote signals and comparison of their sensitivity with common methods for ADR detection. *Saudi Pharm J*. 2015;23(5):515-22.

Kane-Gill S, Rea RS, Verrico MM, et al. Adverse-drug-event rates for high-cost and high-use drugs in the intensive care unit. *Am J Health System Pharm*. 2006;63(19):1876-81.

Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, et al. Identification of risk factors for adverse drug events in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012;40(3):823-8.

Kane-Gill SL, LeBlanc JM, Dasta JF, et al. A multicenter study of the point prevalence of drug-induced hypotension in the ICU. *Crit Care Med*. 2014;42(10):2197-203.

Katsenos CS, Antonopoulou AN, Apostolidou EN, et al. Early administration of hydrocortisone replacement after the advent of septic shock: impact on survival and immune

response. *Crit Care Med.* 2014;42(7):1651-7.

Kaufman SE, Donnell RW, Hickey WS. Rationale and evidence for extended infusion of piperacillin-tazobactam. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(16):1521-6.

Kenneley DA, Saldana M, Kudyakov R, et al. Description and evaluation of adaptations to the Global Trigger Tool to enhance value to adverse event reduction efforts. *J Patient Saf.* 2013;9(2):87-95.

Kim JM, Park SJ, Sohn YM, et al. Development of clinical pharmacy services for intensive care units in Korea. *SpringerPlus.* 2014;3:34.

Kjeldsen LJ, Birkholm T, Fischer H, et al. Characterization of drug-related problems identified by clinical pharmacy staff at Danish hospitals. *Int J Clin Pharm.* 2014;36:734.

Klopotowska JE, Kuiper R, van Kan HJ, et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Crit Care.* 2010;14:R174.

Klopotowska JE, Wierenga PC, Clementine CM, et al. Adverse drug events in older hospitalized patients: results and reliability of a comprehensive and structured identification strategy. *PLoS ONE.* 2013;8(8):e71045.

Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. *To err is human: building a safer health system.* Washington (DC): National Academies Press, 2000.

Kucukarslan SN, Corpus K, Mehta N, et al. Evaluation of a Dedicated Pharmacist Staffing Model in the Medical Intensive Care Unit. *Hosp Pharm.* 2013;48(11):922-30.

Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, et al. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch of Intern Med.* 2003;163(17):2014-8.

Laupland KB. Population-based epidemiology of intensive care: critical importance of ascertainment of residency status. *Crit Care.* 2004;8:R431-6.

Leape LL, Brennan TA, Laird N, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med.* 1991;324(6):377-84.

Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA.* 1999;282(3):267-70.

Leendertse AJ, Visser D, Egberts AC, et al. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf* 2010;33(3):233-44.

Letsas KP, Efremidis M, Kounas SP, et al. Clinical characteristics of patients with drug-induced QT interval prolongation and torsade de pointes: identification of risk factors. *Clin Res Cardiol.* 2009;98:208-12.

Lim W, Meade M, Lauzier F, et al. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med.* 2015;43:401-10.

Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma and Clin Immunol.* 2013;9(30).

Lopez-González E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32(1):19-31.

Lu TH, Lee YY, Tsai SC, et al. The Outcome of Clinical Pharmacists' Interventions in a Taiwanese Hospital on Pharmacoeconomics and Cost Saving. *Exp Clin Med.*

2014;6(4):139-42.

Lucca JM, Ramesh M, Narahari GM, et al. Impact of clinical pharmacist interventions on the cost of drug therapy in intensive care units of a tertiary care teaching hospital. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3:242-7.

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

Martínez FM, Farragher T, Dáder MJF, et al. Consigue: Informe 2011-2014, Medida del impacto clínico, económico y humanístico del servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico en mayores polimedicados, en la farmacia comunitaria española. Madrid: Consejo General De Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2014.

Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med.* 2005;31:1336-44.

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

Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1752-9.

Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005;31:1345-55.

Muething SE, Conway PH, Kloppenborg E, et al. Identifying causes of adverse events detected by an automated trigger tool through in-depth analysis. *Qual Saf Health Care.* 2010;19(5):435-9.

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.

Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4: e004587.

National Cancer Institute (US). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). v. 4.03. , 2010. Disponível em <http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf>. Acessado em 10 jan 2016.

National Coordinating Council for Medication Error Reporting (NCC MERP). NCC MERP index for categorizing medication errors algorithm, 2001. Disponível em <<http://www.nccmerp.org/sites/default/files/indexColor2001-06-12.pdf>> Acesso em 10 jan 2016.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde: CID-10 Décima revisão. Tradução do Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. 3 ed. São Paulo: EDUSP – Editora da Universidade de São Paulo, 1996.

Organização Mundial de Saúde (OMS). Estrutura conceitual da Classificação Internacional sobre Segurança do Doente. Relatório técnico final. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2011.

Organização Mundial de Saúde (OMS). Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre, 2000.



Organização Mundial de Saúde (OMS). The Importance of Pharmacovigilance - Safety

- Monitoring of medicinal products. Geneva: World Health organization, 2002.
- Organização Mundial de Saúde (OMS). The WHO World Alliance for Patient Safety. Geneva: World Health organization, 2004.
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversa a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília. OPAS-OMS, 2005.
- Otero MJ, Dominguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patologia emergente. *Farm Hosp*. 2000;24(4):258-66.
- Otero-López MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernández JA, et al. Preventable adverse drug events in hospitalized patients. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(3):81-7.
- Pharmaceutical Care Network Europe Foundation (PCNE). PCNE Classification for drug related problems version 7.0, 2016. Disponível em: <http://www.pcne.org/upload/files/152_PCNE_classification_V7-0.pdf> Acesso em 02 nov 2016.
- Polk RE, Healy DP, Shwartz LB, et al. Vancomycin and the Red-Man Syndrome: Pharmacodynamics of Histamine Release. *J Infect Dis*. 1988;157(3):502-7.
- Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In Davies DM, editor. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press, 1991.
- Reis AMM, Cassiani SHB. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:625-32.
- Reis WCT, Scopel CT, Correr CJ, et al. Análise das intervenções de farmacêuticos clínicos em um hospital de ensino terciário do Brasil. *Einstein (São Paulo)*. 2013;11(2):190-6.
- Resar RK, Rozich JD, Classen DC. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(suppl2):ii39-ii45.
- Resar RK, Rozich JD, Simmonds T, et al. A trigger tool to identify adverse events in the intensive care unit. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2006;32(10):585-90.
- Revilla N, Martín-Suárez A, Pérez MP, et al. Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(2):201-12.
- Rivkin A, Yin H. Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients. *J Crit Care*. 2011;26:104.e1-104.e6
- Romero AV, Malone DC. Accuracy of adverse-drug-event collected using an automated dispensing system. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(13):1375-1380.
- Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, et al. The critical care safety study: the incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med*. 2005;33(8):1694-700.
- Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, et al. The Critical Care Safety Study: the incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med*. 2005;33:1694-700.
- Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. Adverse drug events in hospital: pilot study with trigger tool. *Rev Saúde Pública*. 2013;47(6):1-9.
- Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical method for measuring drug related harm. *Qual Saf Health Care*. 2003;12:194-200.

- Sakuma M, Ida H, Nakamura T, et al. Adverse drug events and medication errors in Japanese paediatric inpatients: a retrospective cohort study. *BMJ Qual Saf.* 2014;0:1-8.
- Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, et al. Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and findings of an NICU – focused trigger tool to identify harm in north american NICUs. *Pediatrics.* 2006;118(4):1332-40.
- Sharek PJ, Parry G, Goldmann D, et al. Performance characteristics of a methodology to quantify adverse events over time in hospitalized patients. *Health Serv Res.* 2011;46(2):654-78.
- Shekelle PG, Provonost PJ, Watcher RM, et al. The Top patient safety strategies that can be encouraged for adoption now. *Ann Intern Med.* 2013;158(5):365-8.
- Smithburger PL, Buckley MS, Culver MA, et al. A multicenter evaluation of off-label medication use and associated adverse drug reactions in adult medical ICUs. *Crit Care Med.* 2015;43(8):1612-21.
- Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug–drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract.* 2012;20:402-8.
- Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358(2):111-24.
- Takata GS, Taketomo CK, Waite S. Characteristics of medication errors and adverse drug events in hospitals participating in the California Pediatric Patient Safety Initiative. *Am J Health-Syst Pharm.* 2008;65:2036-44.
- Uijtendaal EV, van Harssel LLM, Hugenholtz GWK, et al. Analysis of Potential Drug-Drug Interactions in Medical Intensive Care Unit Patients. *Pharmacotherapy.* 2014;34(3):213-9.
- Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, et al. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ.* 2009;338:b814.
- Vieweg WVR, Hancox JC, Hasnain N, et al. Clarithromycin, QTc interval prolongation and torsades de pointes: the need to study case reports. *Ther Adv Infect Dis.* 2013;1(4):121-38.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
- Vincent, RJ, Marshall J, Silva E, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302:2323-29.
- Wang T, Benedict N, Olsen KM, et al. Effect of critical care pharmacist's intervention on medication errors: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Crit Care.* 2015;30:1101-6.
- Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(8):933-44.
- Wilmer A, Louie K, Dodek P, Wong H, Ayas N. Incidence of medication errors and adverse drug events in the ICU: a systematic review. *Qual Saf Health Care.* 2010;19(e7):1-10.
- World Health Organization. About the ATC/DDD system. Geneva: The Organization; 2016. Disponível em <<http://www.whocc.no/atcddd/>>. Acessado em 9 ago 2016.
- Zhan C, Miller MR. Administrative data based patient safety research: a critical review. *Qual Saf Health Care.* 2003;12(Suppl 2):ii58-63.

ANEXOS

ANEXO I – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

	COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL ALBERTO RASSI - HGG	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: Utilização de diferentes métodos para detecção de eventos adversos a medicamentos em um centro de terapia intensiva brasileiro		
Pesquisador: Renato Rocha Martins		
Area Temática:		
Versão: 1		
CAAE: 46801515.4.0000.0035		
Instituição Proponente: Hospital Geral de Goiânia - HGG		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 1.177.803		
Data da Relatoria: 09/07/2015		
Apresentação do Projeto:		
Nº DO PROTOCOLO NO CEPHGG: 793/15		
Apresentação do projeto conforme informações do Pesquisador Responsável:		
ÁREA TEMÁTICA: Trata-se de um Protocolo nacional unicêntrico, pertencente à Grande Área 4 - Ciências da Saúde.		
PROPÓSITO DO ESTUDO: Objetivo acadêmico (mestrado).		
DESENHO DO ESTUDO: Apresenta desenho analítico experimental em que os grupos avaliados serão submetidos a diferentes métodos para detecção de possíveis eventos adversos a medicamentos ocorridos durante período de internação no CTI/HGG. O estudo será realizado nas alas A, B e C do CTI/HGG. As unidades de internação foram selecionadas por apresentar maior grau de similaridade. Cada ala de internação constituirá um grupo do estudo a cada um deles será atribuído um método para detecção de evento adverso a medicamento.		
• Grupo A - Ala A: busca diária por trigger tools, com rastreamento em prescrições médicas e		
Endereço: Avenida Anhanguera nº 6.479 - 5º Andar		
Bairro: Setor Oeste CEP: 74.110-010		
UF: GO Município: GOIANIA		
Telefone: (62)3209-9917 Fax: (62)3209-9982 E-mail: hgg.cep@idtech.org.br		



COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DO HOSPITAL
ALBERTO RASSI - HGG



Continuação do Parecer: 1.177.803

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontradas inadequações ou pendências éticas.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Alberto Rassi - HGG, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta -se pela aprovação do projeto de pesquisa nos termos que está proposto.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em acordo com a Resolução 466/12 CNS, itens X.1.-3.b e X1.2.d, solicitamos ao pesquisador responsável que nos encaminhe os Relatórios Parciais semestralmente, contados a partir da data de aprovação, o Relatório Final / Encerramento ou Relatório de Suspensão do Estudo, bem como conclusões e publicações. Solicitamos que nos envie possíveis Emendas, Adendos, novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido ou qualquer modificação relevante para que possamos fazer o devido acompanhamento deste estudo.

O CEPHGG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 466/12 e suas complementares.

GOIANIA, 10 de Agosto de 2015

Assinado por:
Andréa Inês Spadeto Aires
(Coordenador)

Endereço: Avenida Anhanguera nº 6.479 - 5º Andar
Bairro: Setor Oeste CEP: 74.110-010
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3209-9917 Fax: (62)3209-9982 E-mail: hgg.cep@idtech.org.br

Página 12 de 12

ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: TCLE

Título do projeto: Utilização de diferentes métodos para detecção de eventos adversos a medicamentos em um centro de terapia intensiva brasileiro.

Pesquisador responsável: Farm. Renato Rocha Martins;

Equipe de pesquisa: Farm. Renato Rocha Martins; Prof. Dr. Flavio Marques Lopes.

Local da pesquisa: Centro de Terapia Intensiva do Hospital Alberto Rassi.

Nome do participante: _____

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário em uma pesquisa intitulada “Utilização de diferentes métodos para detecção de eventos adversos a medicamentos em um centro de terapia intensiva brasileiro”. Meu nome é Renato Rocha Martins, sou o pesquisador responsável e minha área de atuação é Farmácia Clínica.

O convite está sendo feito porque eventos adversos a medicamentos são causas importantes de complicações relacionadas ao uso de medicamentos. A realização de novas pesquisas pode aprimorar as técnicas de identificação desses problemas, e para o desenvolvimento desta pesquisa iremos monitorá-lo(a) durante a internação no CTI/HGG para identificar a ocorrência desses eventos.

Antes de decidir se você quer participar é importante que você entenda porque esta pesquisa está sendo realizada, os objetivos da mesma, todos os procedimentos a serem realizados, os possíveis benefícios, riscos e desconfortos que serão descritos e explicados por mim, detalhadamente, mais à frente.

A qualquer momento, antes, durante e depois da pesquisa, você poderá solicitar maiores esclarecimentos. Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato comigo, Pesquisador Responsável Renato Rocha Martins, nos telefones (62) 8136-6286 ou (62) 3209-9914. Se tiver alguma dúvida sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa ou questões éticas você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Alberto Rassi – HGG (um grupo não remunerado, formado por diferentes profissionais e membros da sociedade, que avaliam um estudo para julgar se ele é ético e garantir a proteção dos participantes), situado na Avenida Anhanguera, nº 6.479, Setor Oeste, Goiânia, Goiás, pelo telefone (62) 3209-9917, de segunda a sexta-feira no horário de 07:00 às 13:00h ou pelo e-mail hgg.cep@idtech.org.br.

Você tem total liberdade parar se recusar a participar, não sendo prejudicado, penalizado ou responsabilizado de forma alguma por sua recusa. Se aceitar participar e depois retirar seu consentimento, também em nada será prejudicado (a).

Todas as informações coletadas neste estudo serão estritamente confidenciais. Somente o pesquisador e/ou equipe de pesquisa terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo ao publicar os resultados dessa pesquisa. Os dados coletados serão utilizado apenas para esta pesquisa e não serão armazenados para estudos futuros. Após ser apresentado e esclarecido sobre as informações abaixo descritas, no caso de fazer parte do estudo, você deverá rubricar todas as páginas e assinar ao final deste documento elaborado em duas vias, que também será rubricado em todas as páginas e assinado por mim, devendo uma cópia ficar comigo e a outra com você, para que você possa consultar sempre que necessário.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A PESQUISA

- Pacientes internados em terapia intensiva são grupo de risco para ocorrência de eventos adversos. A realização de pesquisas pode aprimorar técnicas de identificação desses problemas e reduzir complicações relacionadas ao uso de medicamentos.
- O objetivo desta pesquisa é avaliar diferentes métodos para identificação de eventos adversos a medicamentos e definir o que mais atende às necessidades das unidades de terapia intensiva brasileiras.
- Poderão ser admitidos no estudo os pacientes internados nas Alas A, B e C do CTI/HGG. Estima-se que 450 pacientes constituirão o tamanho da amostra.
- Os pacientes serão monitorados através do acompanhamento farmacêutico diariamente, ou pela análise de prescrições médicas e exames laboratoriais em busca de rastreadores, ou será realizada revisão do prontuário na alta do paciente do CTI/HGG. O acompanhamento farmacêutico irá propor intervenções à equipe multiprofissional para evitar ocorrência de incidentes que possam colocar em risco a segurança do paciente.

- Esta pesquisa não irá expor o paciente a riscos adicionais àqueles já decorrentes da internação sob cuidados intensivos.
- Os benefícios que os sujeitos obterão no decorrer desta pesquisa serão, diretos e indiretos. De forma direta, quando houver identificação de algum evento, este será comunicado imediatamente à equipe para que sejam tomadas providências no sentido de proteger o paciente do risco. Indiretamente, os dados obtidos com a realização do trabalho permitirão melhoria na segurança e qualidade da assistência prestada aos usuários do HGG.
- Você não terá qualquer custo para a participação neste estudo, como também não receberá pagamento ou qualquer gratificação financeira.
- Caso você se sinta lesado, poderá pleitear junto aos órgãos competentes, indenização, que será concedida, por determinação legal, caso seja comprovado a ocorrência de eventuais danos decorrentes da sua participação nesta pesquisa.
- O estudo será realizado no período de setembro de 2015 a setembro de 2016.

Goiânia, _____ de _____ de _____.

 Farm. Renato Rocha Martins
 Investigador principal

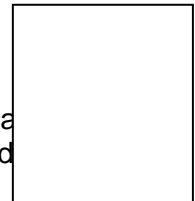
CONSENTIMENTO DO PARTICIPANTE

Eu, _____, RG _____, CPF _____, endereço _____, abaixo assinado, declaro que concordo em participar do estudo "Utilização de diferentes métodos para detecção de eventos adversos a medicamentos em um centro de terapia intensiva brasileiro" como voluntário de pesquisa. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador Renato Rocha Martins sobre o objetivo desta pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação e esclareci todas as minhas dúvidas. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto me cause qualquer prejuízo, penalidade ou responsabilidade. Autorizo o pesquisador acessar o meu "Prontuário do Paciente" para a coleta dos dados/informações necessárias para a realização desta pesquisa. Autorizo a divulgação dos dados obtidos neste estudo mantendo em sigilo minha identidade. Informo que recebi uma via deste documento com todas as páginas rubricadas e assinadas por mim e pelo Pesquisador Responsável.

Goiânia, _____ de _____ de _____.

 Nome e Assinatura do participante

Assinatura Dactiloscópica
 (apenas para não alfabetizados)



Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do participante. Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores)

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
 Página 2/2

ANEXO III – NORMAS DE PUBLICAÇÃO EM PHARMACOEPIDEMOLOGY AND DRUG SAFETY



Pharmacoepidemiology and Drug Safety



© John Wiley & Sons Ltd

Edited By: B.L. Strom, USA; S. Hennessy, USA; H. G. M. Leufkens, The Netherlands; B.J. Park, Korea

Impact Factor: 2.939

ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2014: 86/255 (Pharmacology & Pharmacy)

Online ISSN: 1099-1557

Author Guidelines

For additional tools visit [Author Resources](#) - an enhanced suite of online tools for Wiley journal authors, featuring Article Tracking, E-mail Publication Alerts and Customized Research Tools.

[Conflict of Interest Disclosure Form](#)

[Permission Request Form](#)

[Contact the Editorial Office](#)

Author Guidelines

1. AIMS AND SCOPE

The aim of *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* is to provide an international forum for the communication and evaluation of data, methods and opinion in the discipline of pharmacoepidemiology, defined broadly.

Particular areas of interest include:

- design, analysis, results, and interpretation of studies looking at the benefit or safety of specific pharmaceuticals, biologics, or medical devices, including studies in pharmacovigilance, postmarketing surveillance, pharmacoconomics, patient safety, molecular pharmacoepidemiology, or any other study within the broad field of pharmacoepidemiology;
- comparative effectiveness research relating to pharmaceuticals, biologics, and medical devices. Comparative effectiveness research is the generation and synthesis of evidence that compares the benefits and harms of alternative methods to prevent, diagnose, treat, and monitor a clinical condition, as these methods are truly used in the real world;
- methodologic contributions of relevance to pharmacoepidemiology, whether original contributions, reviews of existing methods, or tutorials for how to apply the methods of pharmacoepidemiology;
- assessments of harm versus benefit in drug therapy;
- patterns of drug utilization;
- relationships between pharmacoepidemiology and the formulation and interpretation of regulatory guidelines;
- evaluations of risk management plans and programmes relating to pharmaceuticals, biologics and medical devices.

2. MANUSCRIPT CATEGORIES

Pharmacoepidemiology and Drug Safety invites the following types of submission:

Original Reports

Original Reports are the Journal's primary mode of scientific communication. Original Reports typically do not exceed **3000** words of body text, excluding abstract, tables, figures and references.

Reviews

Reviews of 'hot topics', controversies, and pharmacoepidemiologic methods are welcome. Reviews should be of a critical nature, discussing all sides of a question in a balanced manner. Experts considering offering such a review should feel free to contact one of the Regional Editors, as appropriate, in order to avoid unnecessary effort. All reviews will be peer-reviewed. Reviews typically should not exceed **3000** words of body text (excluding abstract, figures, tables and references), and be limited to **150** references.

Brief Reports

Succinct data papers, and in highly unusual situations case reports (*Pharmacoepidemiol Drug Saf*2007; **16** :473), will be considered for publication as Brief Reports. Brief Reports should not exceed **1500** words excluding abstract, and be limited to 1 table, 1 figure and **15** references.

Commentaries

Commentaries cover a variety of topics of current interest in pharmacoepidemiology and pharmacovigilance, and the intersection between these disciplines and society. The Journal welcomes submissions and proposals.

Commentaries are limited to **1500** words and **15** references. No abstract is required for a commentary.

Letters to the Editor

Letters to the Editor are encouraged, and may be in response to issues arising from recently published articles, or short, free-standing pieces expressing an opinion. No abstract is required, and text should be formatted in one continuous section. Letters are limited to 1000 words.

Research Protocol

PDS does not ordinarily publish study protocols without results. Rather, we strongly recommend that investigators post their research protocols in a publicly available archive such as [ClinicalTrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (<http://clinicaltrials.gov/>) or ENCePP (<http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>) and ask that they describe that posting in their manuscripts submitted to PDS. However, in unusual circumstances, PDS will consider publishing descriptions of the design and rationale of pharmacoepidemiologic studies, before study results are available. Characteristics of such descriptions that support consideration for publication include:

- the study is of unusually high public health importance and interest to the readership of PDS
- the study is of a scale that is likely to lead to multiple different subsequent results-oriented publications, each then able to refer to this original methods paper, rather than having to repeat the methods in detail
- the rationale for important aspects of the research design is discussed in more depth than could be accommodated in a paper reporting the results, and in more detail than would usually be included in the protocol that would be posted on ClinicalTrials.gov or the ENCePP database.
- the description will serve as an instructive teaching example

The format for the manuscript should be: Introduction, Design and Research Plan, Results (optional), and Discussion. Data describing the study population recruited can be included, if available, in the Results section of the publication. Please select 'Research Protocol' as the category for submission of the manuscript. The remainder of the format should be the same as that of Original Articles.

Other

Reviews of books and other media may be submitted only at the invitation of the Editors. However, suggestions are welcome.

3. EDITORS AND PEER-REVIEW

The Editor-in-Chief ([Brian Strom](#)) will apportion manuscripts to a Regional Editor based on location, unless there are conflicts of interest between the paper's authors and that regional office.

Papers from The Americas will be handled by:

Sean Hennessy

University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Center for Pharmacoepidemiology Research and Training, 824 Blockley Hall, 423 Guardian Drive, Philadelphia, PA 19104-6021, USA

Tel: 215-898-1489. E-mail: kinman@pobox.upenn.edu

Papers from Europe and UK will be handled by:

Hubert G. M. Leufkens

Utrecht University, Faculty of Science, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Division of Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology, PO Box 80 082, 3508 TB Utrecht, The Netherlands

E-mail: H.G.M.Leufkens@uu.nl

Papers from Asia, Africa, the Middle East, and Oceania will be handled by:

Byung Joo Park

28 Yongon-Dong, 103 Daehakno, Chongno-Gu, Seoul 110-799, Korea

Tel: 44 23 9259 7220. E-mail: bjpark@snu.ac.kr

A fast-track review and publication process is in place for particularly time-sensitive findings of urgent public health importance. The Editor-in-Chief should be contacted to begin this process.

Authors are encouraged to propose reviewers who have special competence to review their work. Authors may also ask that, due to a possible conflict of interest, named members of the Editorial Board or other individuals should not be selected to review a particular submission. The Editors will pay close attention to such requests, but must reserve to themselves the final choice of reviewers.

4. SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

All submissions should be made online at the *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* **ScholarOne Manuscripts** site— <http://mc.manuscriptcentral.com/pds>. New users should first create an account. Once a user is logged onto the site, submissions should be made via the 'Author Centre'.

Authors must also supply:

- Completed [Conflict of Interest Disclosure Form\(s\)](#). Conflict of Interest (COI) disclosure forms must be uploaded with your manuscript files at submission. Please choose the file designation 'Conflict of Interest form' when submitting each of your forms. **Please note:** a separate COI form **must** be completed by the corresponding author **and** each co-author. If you do not submit separate COI forms for each of the authors, your manuscript will be un-submitted back to you.
- Copyright and Permissions - If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

For authors signing the copyright transfer agreement

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

CTA Terms and Conditions http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp

For authors choosing OnlineOpen

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on [Wiley Author Services](#) and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

5. PREPARATION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts must be written in English.

Text should be supplied in a format compatible with Microsoft Word for Windows (PC). Charts and tables are considered textual and should also be supplied in a format compatible with Word. All figures (illustrations, diagrams, photographs) should be supplied in jpg, tiff or eps format.

All manuscripts must be typed in 12pt font with margins of at least 2.5 cm.

Submissions must comply with the word limits defined in section 2, and include:

Title Page

The first page of the manuscript should contain the following information:

- the title of the paper;
- a running head not exceeding 50 characters;
- names of authors;
- names of the institutions at which the research was conducted;
- name, address, telephone and fax number, and email address of corresponding author;
- 2–6 article keywords;
- up to 5 bulleted 'take-home' messages, or key points;
- name(s) of any sponsor(s) of the research contained in the paper, along with grant number(s);
- a Conflict of Interest statement, summarizing the information from each author (see section 4);
- word count excluding abstract, tables, figures and references
- a statement about prior postings and presentations.

Abstracts

Authors should note that structured abstracts (maximum **250** words) are required. The structured abstract should adopt the format: Purpose, Methods, Results, Conclusions. Abstracts should not contain citations to other published work.

Letters and Commentaries do not require abstracts.

Text

This should in general, but not necessarily, be divided into sections with the headings: Introduction, Methods, Results, Discussion.

Letters should be formatted in one continuous section. Commentaries should be formatted as appropriate to content.

Tables and Figures

Tables and figures should not be inserted in the appropriate place in the text but should be included at the end of the paper, each on a separate page.

Tables and figures should be referred to in text as follows: Figure 1, Figure 2; Table 1, Table 2. The place at which a table or figure is to be inserted in the printed text should be indicated clearly on a manuscript. Each table and/or figure must have a legend that explains its content without reference to the text.

Any figure submitted as a colour original will appear in colour in the Journal's online edition free of charge. Colour figures will be printed in the Journal on condition that authors contribute to the associated costs.

Authors are responsible for obtaining permission to reproduce previously published figures or tables (see section 4).

Abbreviations

All abbreviations should be preceded the first time they appear by the full name except the SI symbols for units which are to be used without explanation. If systems other than SI units of measurement are employed, give conversion factors.

Nomenclature

Use generic names of drugs unless the specific trade name of a drug is essential to the discussion. Indicate sources of unusual materials and chemicals, and the manufacturer and model of equipment used.

Reference Style

PDS prefers references to primary sources when appropriate rather than reviews, and to permanent, archival sources when available rather than references to the web. Citations of sources that are continually changing are particularly problematic¹.

References should be indicated in the text by superscript Arabic numbers and listed at the end of the paper in the order in which they appear in the text. All references must be complete and accurate. Where possible the DOI for the reference should be included at the end of the reference. Online citations should include the date of access.

Use Index Medicus abbreviations for journal names. For correct abbreviations

visit ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt.

If necessary, cite unpublished or personal work in the text but do not include it in the reference list.

References should be listed in the following style:

- Emerson A, Martin RM, Tomlin M, *et al.* Prospective cohort study of adverse events monitored by hospital pharmacists. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 85–92. DOI:10.1002/pds.574
- Meichenbaum D and Turk D. *Facilitating Transplant Adherence: A Practitioner's Guide*. Plenum Press: New York, NY, 1987;44.
- Cramer JA and Mattson RH. Monitoring compliance with antiepileptic drug therapy. In *Patient Compliance in Medical Practice and Clinical Trials*. Cramer JA and Spiker B (eds). Raven Press: New York, NY, 1991; 123–138.
- FDA. Guidance for industry. Premarketing risk assessment. FDACDER/CBER, Rockville; March 2005. <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/04d-0187-gdl0002.pdf> (accessed 1 January 2007).

Supporting Information

Supplementary materials are not proofed, so the contents should be considered final at the time the manuscript is accepted. Appendices will be treated as supplementary materials, so will be published online only as well.

Supplementary files or appendices should be uploaded separately as Supplementary Material for Review.

6. DECLARATION

Original Publication

Submission of a manuscript will be held to imply that it contains original unpublished work and is not being submitted for publication elsewhere at the same time.

Prior posting on the internet normally constitutes publication. However, manuscripts based on reports to government agencies that are posted on the government agency's website can be considered for publication. Similarly, manuscripts based on theses published on university websites can be considered for publication. The author must supply a full statement to the respective Editor about all postings, providing a link to the related report. If accepted for publication, a link to the published article on the journal website may then be inserted on the government or university website. The final published article, under copyright agreement, may not be posted on any other website without permission from the publisher.

A statement about prior postings (with link to website) and public presentations must be included on the title page of the submitted manuscript.

PDS encourages authors to release results of studies of public health importance to regulators as appropriate. This reporting is the responsibility of the author and the sponsor, however, not the journal. When relevant, it should be specified in the report that the manuscript is in press in PDS.

Conflict of Interest

Authors are responsible for disclosing all financial and personal relationships between themselves and others that might appear to bias their work. To prevent ambiguity, authors must state explicitly in the Conflict of Interest form whether potential conflicts do or do not exist. Authors should describe the role of the study sponsor(s), if any, in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report and in the decision to submit the report for publication. If the supporting source(s) had no such involvement, the authors should so state. (See section 4.)

Clinical Trials Registration

In accordance with the trials registration policy of the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org>), *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* encourages the registration of all interventional trials, whether early or late phase. The registry must be electronically searchable and accessible to the public at no charge (see <http://www.who.int/ictip/en/>).

Ethical Approval of Studies and Informed Consent

For all manuscripts reporting data from studies involving human participants (i.e., human subjects research), formal review and approval by an appropriate institutional review board (IRB) or ethics committee is required, and should be confirmed in the Methods section. That board should be named in the paper. The authors should also state whether informed consent was obtained, or whether this requirement was waived by the IRB/ethics committee. Authors should be able to submit, upon request, a statement from the IRB/ethics committee indicating approval of the research, as well as either a sample of a patient consent form or a statement from the IRB/ethics board waiving the requirement for informed consent. For studies judged by the authors not to constitute human subjects research (e.g., computer simulations or epidemiologic studies performed in persons who cannot be identified or have the study information associated with them), the authors should specify the reason they believe the study is not human subjects research, and whether this determination was confirmed by an IRB/ethics committee.

Authors are expected to follow the [Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practice \(GPP\)](#) as described in *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* DOI: 10.1002/pds.3891. *PDS* also recommends that authors use [STROBE](#) as a guideline for the reporting of observational studies; [RECORD](#) when using observational routinely-collected health data; and [CONSORT](#) as a guideline for the reporting of randomized controlled clinical trials.

Authorship

All persons designated as authors should qualify for authorship and all those who qualify should be listed. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. One or more authors should take responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to published article. Authorship credit should be based only on 1) substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; 3) final approval of the version to be published. Conditions 1, 2 and 3 must all be met. Acquisition of funding, the collection of data or general supervision of the research group, by themselves, do not justify authorship.

Committee on Publication Ethics (COPE)

As a member of the Committee on Publication Ethics (COPE), adherence to the aforementioned submission criteria is considered essential for publication in *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*; mandatory fields are included in the online submission process to ensure this. If, at a later stage in the submission process or even after publication, a manuscript or authors are found to have disregarded these criteria, it is the duty of the Editor-in-Chief to report this to COPE. COPE may recommend that action be taken, including but not exclusive to, informing the authors' professional regulatory body and/or institution of such a dereliction.

The website for COPE may be accessed at: <http://www.publicationethics.org.uk>

7. ADDITIONAL INFORMATION ON ACCEPTANCE

Proofs

Proofs of accepted articles will be sent to the corresponding author for checking. This stage is to be used only to correct errors that may have been introduced during the production process. Prompt return of the corrected proofs, preferably within two days of receipt, will minimise the risk of the paper being held over to a later issue.

Offprints

Free access to the final PDF offprint of your article will be available via Author Services. Please therefore sign up for Author Services if you would like to access your article PDF offprint and enjoy the many other benefits the service offers.

Early View

Early View is Wiley's exclusive service presenting individual articles online as soon as they are ready before the release of the compiled print issue. Early View articles are complete, citable and are published in an average time of 6 weeks from acceptance.

Note to NIH grantees

Pursuant to NIH mandate, Wiley Blackwell will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMed Central upon acceptance. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. For further information, [click here](#)

Best Paper Award

Pharmacoepidemiology and Drug Safety provides an annual [Best Paper Award](#) to the first author of the strongest contribution within a given volume, as determined by the Editors and a representative of the International Society

for Pharmacoepidemiology (ISPE). The Award is open to all authors. Certificates and prizes are awarded at ISPE's annual meeting.

PLEASE NOTE: PDS employs a plagiarism detection system. By submitting your manuscript to this journal you accept that your manuscript may be screened for plagiarism against previously published works.

1. Bould, MD, Hladowicz, ES, Pigford, A-A, et al. References that anyone can edit: review of Wikipedia citations in peer reviewed health science literature.

BMJ 2014;348:g1585 doi: 10.1136/bmj.g1585 (Published 5 March 2014)

ANEXO IV – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1

Pharmacoepidemiology and Drug Safety

Home

Author

Review

Submission Confirmation Print

Thank you for your submission

Submitted to
Pharmacoepidemiology and Drug Safety

Manuscript ID
PDS-16-0534

Title
Trigger tool is as effective as non-targeted chart review for adverse drug events detection in intensive care units.

Authors
Martins, Renato
Silva, Lunara
Bessa, Gabriela
Lopes, Flavio

Date Submitted
23-Nov-2016

Author Dashboard

© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2016. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.
ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,283,655.
[@ScholarOneNews](#) | [System Requirements](#) | [Privacy Statement](#) | [Terms of Use](#)

ANEXO V – FORMULÁRIO DE METADADOS



FORMULÁRIO DE METADADOS PARA DISPONIBILIZAÇÃO DE TESES E DISSERTAÇÕES NA BDTD/UFG

Mestrado

Doutorado

Possui agência de fomento?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Sigla:	-
Título do trabalho:	Aplicação de diferentes métodos para detecção de eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva brasileira		
Título em outro idioma:	Application of different methods for the detection of adverse drug events in a Brazilian intensive care unit		
Data defesa:	06/12/2016		

Nome do autor(a):	Renato Rocha Martins
Como deseja ser citado:	MARTINS, R.R.
E-mail:	renato_rmartins@yahoo.com
Link do currículo Lattes:	http://lattes.cnpq.br/5357681644138108

Orientador(a):	Prof. Dr. Flavio Marques Lopes
E-mail:	flaviomarques.ufg@gmail.com
Link do currículo Lattes:	http://lattes.cnpq.br/5357681644138108

Co-orientador(a):	-
Link do currículo Lattes:	

Nomes dos membros da banca:	
1)	Prof. Dr. Flavio Marques Lopes
2)	Profª Drª Ana Elisa Bauer de Camargo Silva
3)	Profª Drª Nathalie de Lourdes Souza Dewulf
4)	Profª Drª Sílvia Helena Rabelo dos Santos
5)	Profª Drª Edna Regina Silva Pereira

Palavras-chave:	Segurança do Paciente. Eventos Adversos a Medicamentos. Farmacovigilância.
Palavras-chave (outro idioma):	Patient Safety. Adverse Drug Events. Pharmacovigilance
Nome da unidade acadêmica:	Faculdade de Farmácia
Programa de Pós-Graduação:	Assistência e Avaliação em Saúde
Área de conhecimento:	Farmácia

Resumo:
Eventos adversos a medicamentos são danos provocados pelo uso de fármacos e sua detecção tem importância fundamental para a identificação dos riscos que acometem usuários dos sistemas de saúde e para o delineamento de estratégias que melhorem a qualidade do cuidado. O presente trabalho buscou aplicar diferentes métodos de detecção de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados na unidade de terapia intensiva de um

hospital público terciário do centro-oeste brasileiro no período de setembro de 2015 a abril de 2016. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Alberto Rassi, pelo parecer número 1.177.803, com os participantes aderindo ao estudo por meio de assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. Para atingir o objetivo acima proposto, este trabalho foi conduzido em duas fases. Na primeira fase, trata-se de um estudo analítico, retrospectivo, que buscou comparar a utilização de trigger tool e a revisão abrangente de prontuário quanto a detecção de eventos adversos a medicamentos ocorridos durante internação. Os eventos detectados foram analisados por equipe multiprofissional e classificados quanto sua causalidade, previsibilidade, gravidade e tipo de dano envolvido. Na segunda fase, trata-se de um estudo analítico, de intervenção, com o intuito de avaliar impacto do acompanhamento farmacoterapêutico na detecção de problemas relacionados a medicamentos e prevenção de eventos adversos a medicamentos. Os resultados encontrados nas duas fases deste trabalho permitiram constatar que todos os métodos testados se adequavam à finalidade proposta. A busca de eventos adversos por meio de trigger tool e de revisão abrangente de prontuário possibilitou a identificação de quantidades semelhantes de eventos, tipo do evento e medicamentos relacionados. Em ambos grupos os eventos mais frequentemente encontrados estavam relacionados aos sistemas metabólico, gastrointestinal, cardiovascular e hematológico. Nesta etapa, a aplicação de trigger tool se mostra, dentre as estratégias avaliadas, a mais oportuna. O desempenho semelhante à revisão abrangente de prontuário favorece a utilização de trigger tool na rotina de unidades de terapia intensiva uma vez que essa metodologia requer menos tempo para resgatar informações dos prontuários. Contudo, a possibilidade de identificar precocemente um problema relacionado a medicamento, evitando que alcance o paciente, e a possibilidade de intervir em eventos não preveníveis reduzindo danos, conferem vantagem à atuação clínica do farmacêutico. O serviço de acompanhamento farmacoterapêutico proposto possibilitou a detecção de 50 eventos adversos a medicamentos, quantidade baixa se comparada a outras metodologias. Contudo este método não se demonstrou inadequado para a finalidade proposta visto que possibilitou a identificação e intervenção em outros 170 problemas relacionados a medicamento que tinham potencial para atingir o paciente causando danos. Os problemas identificados nesta fase estavam mais frequentemente relacionados ao uso de antibacterianos, causados por combinações impróprias e doses inadequadas de medicamentos e que ocasionaram intervenções bem aceitas pela equipe multiprofissional, com adesão e resolução total do problema em mais de 85% dos casos. Os métodos de detecção propostos permitiram conhecer o perfil dos eventos adversos a medicamentos que ocorrem na instituição, provendo informações que podem ser usadas posteriormente para delinear estratégias visando melhoria na qualidade do cuidado. A inserção do farmacêutico clínico na equipe assistencial constituiu um fator de proteção ao paciente crítico, uma vez que a atuação desse profissional configura uma barreira adicional para identificação e prevenção de eventos adversos a medicamentos, melhorando a segurança da farmacoterapia.

Abstract:

Adverse drug events are damage caused by drugs. Their detection is important to identify risks that affect health system users and to design strategies that improve quality on healthcare. This study aimed to apply different methods of adverse drug event detection in patients admitted to intensive care unit of a public tertiary hospital in the Brazilian Midwest from September 2015 to April 2016. This study was approved by Hospital Alberto Rassi Ethics Committee on Research by report number 1,177,803 and the patients were invited to join voluntarily by signing the Informed Consent Form. In order to achieve the above objectives, this research was conducted in two phases. In the first phase, an analytical, retrospective study compared the use of trigger tool and a non-targeted chart review regarding to adverse drug event detection during hospitalization. Identified events were analyzed by multiprofessional team and classified as their causality, predictability, severity and damage level. In the second phase, this is an analytic, interventional study with purpose of evaluate the impact of medication therapy management on detection of drug-related problems and prevention of adverse drug events. Results found in two phases of this study allowed to recognize that all these tested methods were suitable for the purpose. The search for adverse events performed by trigger tool and a non-targeted chart review allowed identification of similar amounts of events, type of event and related drugs. In both groups the most frequently

encountered events were related to metabolic, gastrointestinal, cardiovascular and hematological systems. In this phase, trigger tool application showed to be, among the strategies evaluated, the most convenient. The similar performance to non-targeted chart review supports the use of trigger tool in intensive care units routine, since this method requires less time to retrieve information from medical records. However, the possibility of early identifying a drug-related problem, preventing it from reaching the patient, and the possibility of intervening in non-preventable events, reducing harm, confer an advantage on medication therapy management. The proposed clinical pharmaceutical service allowed the detection of 50 adverse drug events, a low frequency compared to other methodologies. Although, this method was not considered inappropriate for the purpose, since it allowed identification and intervention in 170 other drug-related problems that had potential to cause patient damage. Problems identified at this phase were more often related antibacterials use, caused by improper drug combinations, inadequate dosing, and led to interventions that were accepted by the multiprofessional team, with more than 85% of adherence and total problem solving. These proposed detection methods allowed us to recognize characteristics of adverse drug events occurring in the institution. This information can be used later in order to outline strategies for improvement on healthcare quality. Inserting a clinical pharmacist into the multiprofessional team was a protective factor for critically ill patients, since this professional set up an additional barrier in order to detect and prevent adverse drug events, improving the safety on pharmacotherapy.

ANEXO VI – ATA DO EXAME DE QUALIFICAÇÃO



ATA DE EXAME DE QUALIFICAÇÃO Nº 09

Aluno (a): Renato Rocha Martins
Orientador (a): Prof. Dr. Flávio Marques Lopes
Título do Texto Dissertativo: "Utilização de diferentes métodos para detecção de eventos adversos a medicamentos em um centro de terapia intensiva brasileiro"
Data: 06/05/2016
Horário: 13:30 horas
Local: miniauditório da Faculdade de Farmácia, da UFG

Parecer da Banca Examinadora

Membro	IES/Unidade	Aprovado/Reprovado	Assinatura
Profª. Dra. Sílvia Helena Rabelo dos Santos	UFG/FF	Aprovado	[Assinatura]
Profª. Dra. Ana Elisa Bauer de C. Silva	UFG/FEN	APROVADO	[Assinatura]
Profª. Dra. Nathalie de Lourdes S. Dewulf	UFG/FF	APROVADO	[Assinatura]
Profª. Dra. Edna Regina Silva Pereira	UFG/FM		

Parecer Final	Aprovado/Reprovado	Aprovado
---------------	--------------------	----------

Justificativa e Sugestões

Divergências

- *Introdução da dissertação - melhorar a redação e atualizar a bibliografia*
- *Métodos - melhorar a abordagem de validade com o uso de testes estatísticos*
- *Discussão - melhorar a abordagem dos resultados obtidos. Considerar a possibilidade de apresentar os resultados sob a forma de 2 artigos.*

FACULDADE DE FARMÁCIA - UFG
 Confere com original
 06 / 05 / 2016
 [Assinatura]

APÊNDICES

APÊNDICE I – ROTEIRO PARA BUSCA DE EAM COM TRIGGER TOOL

IDENTIFICAÇÃO:			
Iniciais:	Nº Estudo:	Prontuário:	DN: / / (anos)
Sexo: <input type="checkbox"/> Masc <input type="checkbox"/> Fem		Peso/BSA:	Grupo/Ala: <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C
Data Adm. UTI: / /		Data TLCE: / /	Data Alta UTI: / /

COMORBIDADES:	
Diagnóstico principal:	CID
Diagnósticos Secundários:	

ESCORES:																			
SOFA em D1 (pts):	Ind. Comorb. Charlson (pts):																		
SAPS 3 (pts):	Prob. Óbito (Eq. Geral) (%):																		
	Prob. Óbito (Eq. Am. Latina) (%):																		
Trigger Tool ^{3*}	Data																		
1. Utilização de antieméticos: dimenidrinato ou ondansetrona																			
2. Utilização de anti-histamínico H1																			
3. Utilização de fitomenadiona ou protamina																			
4. Utilização de flumazenila																			
5. Utilização de naloxona																			
6. Utilização de poliestireno sulfonato de cálcio																			
7. Interrupção abrupta de um medicamento																			
8. Nível plasmático de amicacina >30mcg/ml (pico) ou >2mcg/ml(basal)																			
9. Nível plasmático de digoxina > 2nanograma/ml																			
10. Nível plasmático de gentamicina >2mcg/ml(basal) ou pico>10 mcg/ml																			
11. Nível plasmático de vancomicina >26mcg/ml(pico) ou >10 mcg/ml(basal)																			
12. Glicose menor que 50mg/dl																			
13. Elevação da creatinina ou ureia sérica 2 vezes o valor basal																			
14. Elevação de ALT, AST e Bilirrubina 2 vezes o limite superior																			
15. Leucócitos menor que 3x10 ³																			
16. Redução abrupta de hemoglobina (maior que 4g/dl)																			
17. INR > 6																			
18. Tempo de tromboplastina parcial maior que 100 segundos																			
19. Cultura positiva para <i>Clostridium difficile</i>																			
20. Relato de sedação excessiva																			
21. Relato de hipotensão																			
22. Relato de rash cutâneo																			

APÊNDICE II – ROTEIRO PARA REVISÃO DE PRONTUÁRIO E BUSCA DE EAM

IDENTIFICAÇÃO:			
Iniciais:	Nº Estudo:	Prontuário:	DN: / / (anos)
Sexo: <input type="checkbox"/> Masc <input type="checkbox"/> Fem	Peso/BSA:	Grupo/Ala: <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C	
Data Adm. UTI: / /	Data TLCE: / /	Data Alta UTI: / /	

COMORBIDADES:	
Diagnóstico principal:	CID
Diagnósticos Secundários:	

ESCORES:		
SAPS 3 (pts):	Ind. Comorb. Charlson (pts):	Prob. Óbito (Eq. Am. Latina) (%):
	Prob. Óbito (Eq. Geral) (%):	

CHECKLIST PARA REVISÃO DE PRONTUÁRIO E BUSCA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

QUEIXAS, RELATOS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS OU LABORATORIAIS	1. REAÇÕES DERMATOLÓGICAS			
	1.1 Acne	1.5 Palidez	1.9 Sudorese	
	1.2 Alopecia	1.6 Pele ressecada	1.10 Urticária localizada	
	1.3 Erupção máculo-pápular	1.7 Petéquias	1.11 Urticária generalizada	
	1.4 Icterícia	1.8 Púrpura	1.12 Outros:	
	2. REAÇÕES CARDIOVASCULARES			
	2.1 Arritmias	2.4 Hipertensão arterial	2.7 Palpitações	
	2.2 Angina	2.5 Hipotensão postural	2.8 Síncope	
	2.3 Bradicardia	2.6 Insuficiência Cardíaca	2.9 Outros:	
	3. DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS			
	3.1 Anemia	3.3 Pancitopenia	3.5 Outros:	
	3.2 Neutropenia	3.4 Trombocitopenia	3.6	
	4. REAÇÕES RESPIRATÓRIAS E TORÁCICAS			
	4.1 Dispneia	4.4 Renite	4.7 Sinusite	
	4.2 Epistaxe	4.5 Rinorreia	4.8 Outros:	
	4.3 Hemoptise	4.6 Tosse improdutiva	4.9	
	5. REAÇÕES GASTROINTESTINAIS			
	5.1 Consipação	5.5 Dor gastrointestinal (cólica)	5.9 Náusea	
	5.2 Diarreia	5.6 Hematemese	5.10 Obstipação	
	5.3 Disfagia	5.7 Hemorragia TGI	5.11 Vômito	
	5.4 Dispepsia	5.8 Mucosite	5.12 Outros:	
	6. REAÇÕES NEUROLÓGICAS			
	6.1 Cefaleia	6.4 Neuropatia periférica	6.7 Sonolência	
	6.2 Convulsões	6.5 Parestesia e diastesia	6.8 Síncope	
	6.3 Dor neuropática	6.6 Perda de consciência	6.9 Outros:	
	7. ALTERAÇÃO EM PARÂMETROS LABORATORIAIS			
	7.1 Ác. Úrico	7.4 Bilirrubina	7.7 γ GT	
	7.2 AST	7.5 Creatinina	7.8 Glicemia	
	7.3 ALT	7.6 Fosf. Alcalina	7.9 Outros:	
	8. INFECÇÕES E INFESTAÇÕES			
	8.1 Bronquite	8.5 Herpes zoster	8.9 Seps e bacteremia	
	8.2 Candidíase oral	8.6 Neuralgia pós herpética	8.10 Sinusite	
	8.3 Gastreenterite	8.7 Nasofaringite	8.11 Trato resp. superior	
	8.4 Herpes simplex	8.8 Pneumonia	8.12 Outros:	
	9. DISTÚRBIOS GERAIS			
	9.1 Ansiedade	9.7 Letargia	9.13 Outros:	
9.2 Artralgia	9.8 Mialgia	9.14		
9.3 Astenia	9.9 Oligúria	9.15		
9.4 Câimbra	9.10 Poliúria	9.16		

9.5 Febre	9.11 Zumbido no ouvido	9.17
9.6 Hiporexia/anorexia	9.12 Visão borrada	9.18

Alterações identificadas	Sinal/Sintoma	Data início	Duração	Duração EA	Med. suspeito

APÊNDICE III – ROTEIRO PARA ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

IDENTIFICAÇÃO:				
Iniciais:	Nº Estudo:	Prontuário:	DN: / /	(anos)
Sexo: <input type="checkbox"/> Masc <input type="checkbox"/> Fem	Peso/BSA:	Grupo/Ala: <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C		
Data Adm. UTI: / /	Data TLCE: / /	Data Alta UTI: / /		

COMORBIDADES:	
Diagnóstico principal:	CID
Diagnósticos Secundários:	

SCORES:		
Ind. Comorb. Charlson (pts):		
SAPS 3 (pts):	Prob. Óbito (Eq. Geral) (%):	Prob. Óbito (Eq. Am. Latina) (%):

EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS DETECTADOS – EAM

Data EAM	Evento	Medicamento	ATC Medicamento
Causalidade	Previsibilidade	Gravidade	Tipo de Dano

Data EAM	Evento	Medicamento	ATC Medicamento
Causalidade	Previsibilidade	Gravidade	Tipo de Dano

PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS DETECTADOS – PRM

Data Intervenção	Evento	Medicamento	ATC Medicamento
Problema	Problema	Causa	Intervenção
<input type="checkbox"/> Potencial <input type="checkbox"/> Real			

Data Intervenção	Evento	Medicamento	ATC Medicamento
Problema	Problema	Causa	Intervenção
<input type="checkbox"/> Potencial <input type="checkbox"/> Real			

Data Intervenção	Evento	Medicamento	ATC Medicamento
Problema	Problema	Causa	Intervenção
<input type="checkbox"/> Potencial <input type="checkbox"/> Real			

APÊNDICE IV – FORMULÁRIO DE INVESTIGAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

1. CARACTERIZAÇÃO DO PACIENTE

Identificação/Iniciais: _____
 Data Nasc.: ____/____/____ Etnia: Amarela Branca Indígena Negra Parda Ignorado
 Comorbidades: _____

SAPS3/IC Charlson _____
 Dx Clínico/CID: _____
 Alergias: _____

2. MEDICAMENTO SUSPEITO

Nº de itens prescritos: _____ Presença de interações com potencial para EAM: _____

	Nome Genérico	Nome Comercial / Apresentação	Fabricante	Lote	Validade	Class. ATC*	Data de Uso		Dose Administrada		
							Início	Fim	Dose	Intervalo	Total diário
1											
2											

3. REAÇÃO ADVERSA

Descrição (achados clínicos, laboratoriais, sinais e sintomas)	Conduta adotada pela equipe	Desfecho
	<input type="checkbox"/> Medicamento suspenso com melhora <input type="checkbox"/> Medicamento suspenso sem melhora <input type="checkbox"/> Alterou posologia <input type="checkbox"/> Necessitou tto específico para a RAM Continuou com medicamento suspeito <input type="checkbox"/> Continuou com medicamento sem tratamento específico para RAM <input type="checkbox"/> Ignorado	<input type="checkbox"/> Recuperado sem sequelas <input type="checkbox"/> Recuperados com sequelas <input type="checkbox"/> Ainda não recuperado e Prolongou a hospitalização <input type="checkbox"/> Óbito <input type="checkbox"/> Evolução desconhecida

4. PARECER DO INVESTIGADOR

Causalidade (NARANJO et al., 1981)	Previsibilidade (RAWLINS & THOMPSON, 1977)	Gravidade CTCAE 4.03 (NCI, 2010)	Class. Erros (NCCMERP, 2001)	Evolução em prontuário: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Data: ____/____/____ Notificação à ANVISA: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Data: ____/____/____ Notificação à Indústria: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Data: ____/____/____ <input type="checkbox"/> Notificação Espontânea <input type="checkbox"/> Busca Ativa <input type="checkbox"/> Queixa Técnica
--	--	---	--	--

Condições para definição da relação de Causalidade – (NARANJO et al., 1981)				Sim	Não	NS
1. Existem relatos conclusivos sobre essa reação?	+1	0	0	Resultado: ≤ 0: Duvidosa 1-4: Possível 5-8: Provável ≥ 9: Definida		
2. O evento clínico apareceu após a administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0			
3. A reação desapareceu quando o fármaco foi descontinuado ou quando algum antagonista específico foi aplicado?	+1	0	0			
4. A reação apareceu quando o fármaco foi readministrado?	+2	-1	0			
5. Existem causas alternativas (que não o fármaco) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	+2	0			
6. A reação aparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0			
7. O fármaco foi detectado no sangue ou em fluídos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0			
8. A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução?	+1	0	0			
9. O paciente tem história de reação semelhante para o mesmo fármaco ou outra similar em exposição prévia?	+1	0	0			
10. A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0			

Critérios de definição da relação Previsibilidade – (RAWLINS & THOMPSON, 1977)	
Tipo A	Reação de incidência alta, descrita na literatura, dependente de dose e o ajuste de dose é o manejo sugerido.
Tipo B	Reação de incidência baixa, de hipersensibilidade ao fármaco ou idiossincrasia e não depende da dose, por isso o manejo sugerido é a suspensão do fármaco (reações graves não descritas).

Critérios de definição de Gravidade – CTCAE v. 4.03 (NCI, 2010)	
Grau 1	Leve; assintomático ou leve sintoma; apenas observações clínicas ou de diagnóstico; sem indicação de intervenção;
Grau 2	Moderado; indicada intervenção mínima, local ou não invasiva; limitação das atividades apropriadas para a idade relacionadas ao cotidiano;
Grau 3	Grave ou algo significativo que não representa risco à vida. Indicada hospitalização ou prolongamento; incapacitante; limitação do autocuidado nas atividades cotidianas.
Grau 4	Consequências que representam risco de morte; indicada intervenção urgente;
Grau 5	Morte relacionada ao evento adverso.

Critérios para a Classificação dos Erros e Desfecho do Evento – (NCCMERP, 2001)		
A	Sem erro	Circunstâncias ou eventos com capacidade de causar erros.
B	Erro, sem dano	Erro ocorrido, mas que não atinge o paciente.
C	Erro, sem dano	Erro ocorrido que atinge o paciente, no entanto não causa dano ao mesmo.
D	Erro, sem dano	Erro ocorrido que atinge o paciente e requer monitoramento para confirmar se houve dano ao paciente e/ou requer intervenção para impedir o mesmo.
E	Erro, com dano	Erro ocorrido que pode ter contribuído ou resultado em dano temporário ao paciente e requer intervenção.
F	Erro, com dano	Erro ocorrido que pode ter contribuído ou resultado em dano temporário ao paciente e requer hospitalização inicial ou prolongada.
G	Erro, com dano	Erro ocorrido que pode ter contribuído ou resultado em dano permanente ao paciente.
H	Erro, com dano	Erro ocorrido que requer, necessariamente, intervenção para recuperação.
I	Erro, com morte	Erro ocorrido que pode ter contribuído ou resultado na morte do paciente.

APÊNDICE V – ARTIGO 1 – TRIGGER TOOL É TÃO EFETIVA QUANTO REVISÃO ABRANGENTE DE PRONTUÁRIO PARA DETECÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA (VERSÃO EM LINGUA INGLESA).

Trigger tool is as effective as non-targeted chart review for adverse drug events detection in intensive care units.

Running head: TRIGGER TOOL VS CHART REVIEW IN ICU ADE DETECTION

Renato R. Martins^{a,b}; Lunara T. Silva^a; Gabriela G. Bessa^a and Flavio M. Lopes^a

a- Research laboratory in teaching and pharmaceutical services (LaPESF), School of Pharmacy, Federal University of Goiás, Goiânia, Brasil.

b- Pharmacy Division, General Hospital of Goiânia, Goiânia, Brasil.

* **Correspondence to:** Flavio Marques Lopes, PhD, School of Pharmacy, Federal University of Goiás, 240th street corner of 5th Avenue, Postal Code 74650-170, Goiânia,GO, Brazil. Phone: +556232096452. E-mail: flaviomarques.ufg@gmail.com

Key words: patient safety, adverse drug events, intensive care units, trigger tool, chart review

Key points:

- Respecting their particularities, these two methods allowed the detection of similar quantities EAM.
- ADE caused by cardiovascular drugs, systemic antibacterials, insulins and antithrombotic agents were the most identified by both methods.
- Structuring data acquisition process, as in the use of trigger tool, can restrict the variety of detected ADE.
- Non-targeted chart review allows comprehensive data collection, evaluation of clinical and laboratory signs, providing the identification of non-specific or unusual events.
- Similar performance favors the use of trigger tools in intensive care units routine.

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

Word count: excluding abstract, tables, figures and references: 3,000 words

Prior postings and presentations: the authors declare no prior presentation.

Research sponsors: the authors declare no sponsor funding.

ABSTRACT

Purpose: This study aimed to compare the use of trigger tool and non-targeted chart review as methods for the detection of adverse drug events in an intensive care unit.

Methods: Patients were divided in groups that were submitted to different methods for adverse drug event detection. Medical records were retrospectively reviewed, and adverse drug events detected during the data collection were analyzed by a multiprofessional team and classified according to their causality, predictability, severity and damage level.

Results: The search for adverse events performed by trigger tool and non-targeted chart review allowed the identification of similar amounts of events (61,09 and 64,04 ADE/1,000 patient-days, respectively), type of event and related drugs. In both groups the most frequently detected adverse events were related to metabolic, gastrointestinal, cardiovascular and hematological systems. These organic systems matched the drugs most associated to adverse events occurrence: antiinfectives, antithrombotic and insulins. Events identified by non-targeted chart review presented higher causality relationship and were considered less severe than observed by trigger tool use ($p<0.05$).

Conclusion: The similar performance between these methods supports trigger tool applicability in the ICU routine since this methodology requires less time to retrieve information from the medical records.

INTRODUCTION

Hospitals are unsafe places for their users due to the risks associated to medical procedures, pharmacological or non-pharmacological treatment. Factors inherent to pharmacotherapy have been described as significant causes of morbidity and mortality and are directly related to the occurrence of adverse events¹.

The incidence and severity of Adverse Drug Events (ADE) have multifactorial determinants: they may vary according to characteristics of the studied population, such as age and underlying diseases; attributes of healthcare facilities, such as complexity level of the care provided; and even because of research strategies such as study design, adopted concept for adverse event and outcomes evaluated^{2,3}. These arguments support the findings of a systematic review conducted by Cano and Rozenfeld, which stated that the percentage of hospitalized patients suffering ADE ranged from 1.6% to 41.4%, with a rate of 1.7 to 51.8 events/100 admissions⁴.

In most institutions, the primary method for obtaining information on ADE occurrence is voluntary case reporting, which presents underreporting as one of its main limitations⁵⁻⁷. Chart review, another approach to detect ADE, involves a comprehensive scan of the medical history and data recorded by healthcare professionals, which is usually performed manually. An alternative to make the chart review more feasible is to examine the files by selecting signs (trigger tool) that could indicate the occurrence of ADE.

Identifying incidents or other circumstances that threaten the quality of care and patient safety is a major challenge to reduce healthcare-related diseases, making ADE detection a crucial step in risk management. The purpose of this article is to compare the application of trigger tool and non-targeted chart review as methods for detecting ADE in a medical intensive care unit, measuring the occurrence and classifying the detected events.

METHODS

DESIGN

This is an analytical, retrospective study that aimed to compare the use of

tool trigger and non-targeted chart review as methods for detection of ADE occurred in an Intensive Care Unit (ICU) from 01 September 2015 to 30 April 2016.

Hospital Alberto Rassi Ethics Committee on Research approved this study by report number 1,177,803 and the patients were invited to join voluntarily by signing the Informed Consent Form. If the invited patient was in a condition of vulnerability or reduced decision-making ability, the consent was obtained from his legal responsible.

SETTING

A medical ICU of a tertiary public hospital in the Brazilian Midwest was used for this study. This 229 bedded hospital has 40 ICU beds, which are divided into three medical wards, one surgical ward and they admit about 1,100 patients per year. The ICU wards identified as A and B were chosen for this study because they have similar treated patient profile and care provided (*i.e.* clinical or infectious complications from medical specialties such as cardiology, nephrology, pneumology or gastroenterology), infrastructure, technological resources, staff allocation, medicines and other used medical supplies, as well as similar performance indicators.

SAMPLE

Patients considered eligible for this study were older than 18 years, with length of stay more than 24 hours and who agreed to participate by signing the consent form. Patients admitted to the ICU for surgical recovery were excluded. Participants who had more than one admission (in the same unit or in another ICU ward) had only the first admission considered for this study.

The allocation of participants between groups (A and B) took into consideration only the ICU ward, factor determined by the availability of the bed at the admission time. This study was conducted on a non-probabilistic sample obtained by convenience, which groups A and B were composed, respectively, by 162 and 169 participants.

DATA COLLECTION

Data were retrospectively obtained after patient discharge, comprising the entire period of ICU stay. In order to characterize the sample, the following variables were considered: demographic (age and gender), length of stay, cause of ICU admission, primary diagnosis and comorbidities, as well as the prognostic scores *Simplified Acute Physiology Score (SAPS3)*^{9,10} and *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*¹¹.

In the groups formed (A and B) different methods were used for ADE detection. The search for events in these groups proceeded as follows:

- Group A: participants' medical charts were manually searched for the medication module triggers, according to the *IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition)*¹². Medical charts from all this group's participants were used in the collection.
- Group B: all medical charts were comprehensively reviewed for possible ADE. Electronic medical record consists of sections containing documents such as medical and multiprofessional progress notes, prescriptions, laboratory tests, multiparameter monitoring records, admission and discharge summaries.

Potential ADE detected in each group were evaluated regarding the temporal connection with the medicine use, the properties of the suspected drug and the patient's clinical condition in order to confirm the adverse event. Events were classified considering their causality according to Naranjo's Algorithm¹³, Rawlins & Thompson's predictability criteria¹⁴, severity according to Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 - CTCAE¹⁵ and damage level according to NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors¹⁶.

In both groups, a clinical pharmacist performed data collection. Subsequently, ADE confirmation and classification stages were done in consensus meetings by the multiprofessional team, consisting of nurse, pharmacist and physician.

STATISTICAL ANALYSIS

The main outcome analyzed was the ability of each method to detect ADE. Data were recorded in a database using EPI Info ® v.7.1 (Center for Disease Control and Prevention – CDC, 2015) software.

The normal distribution of the quantitative variables was verified by the Kolmogorov-Smirnov test, and continuous variables analyzed using the Mann-Whitney U test. Categorical variables were analyzed using Pearson's chi-square test. All statistical tests were performed using IBM® SPSS® Statistics v. 22 (IBM Corp., 2015) and were considered statistically significant p-values <0.05.

RESULTS

During data collection period, 331 participants were admitted to the study, distributed between group A (trigger tool, 162 participants) and group B (non-targeted chart-review, 169 participants). There was no significant difference in age, gender, ICU length of stay and clinical outcomes between groups ($p>0.05$), as shown on Table 1.

TABLE 1

In both groups, ICU admissions were mainly caused by respiratory, cardiovascular and renal complications (Table 2). In group A, the most frequent causes of hospitalization were J18.9 - Pneumonia, unspecified organism (12.37%) and J96.0 - Acute respiratory failure (12.37%), and in Group B the same clinical conditions predominated: J18.9 (11.83%) and J96.0 (10.65%). As shown in Table 2, the prognostic scores SAPS3 and SOFA, used to predict mortality during hospitalization, did not present differences between groups ($p>0.05$).

TABLE 2

The study population presented similar clinical and epidemiological characteristics, which allowed the uniform distribution of the participants even without randomization to allocate these participants in the studied groups.

The methods used to detect ADE accomplished similar ability to identify the events. The maximum ADE/participant value was verified in a subject from group A who experienced 5 events, whereas in one member of group B was identified 4 ADE/participant. Comparing to trigger tool, the non-targeted chart review was able to establish a drug-event causality as "Probable" or "Defined" in a greater proportion of the detected events ($p=0.001$); these events also presented lower severity according to the CTCAE classification ($p=0.029$). There were no differences in predictability and damage level between events detected by each method ($p>0.05$) (Table 3).

TABLE 3

The trigger tool using made it possible to identify 98 ADE, with 18 different types of events: the most frequently were bleeding episodes (detected by the triggers "Abrupt hemoglobin reduction > 4g/dL", "International Normalized Ratio > 6" and "Partial thromboplastin time > 100 seconds"), hypotension (triggered by "Hypotension report") and hypoglycemia (screened by "Glycemia lower than < 50 mg/dL"). Although there was no specific trigger for hypokalemia, during the search for other triggers, 10 cases were identified and counted according to this method's original recommendation.

The 122 ADE detected by non-targeted chart review were distributed among 25 different events, and episodes of hypoglycemia and bleeding were among the most frequent, as well as in group A. Also in group B there were greater detection of drug-induced kidney injury (14), and electrolyte disorders (19) that included changes in serum sodium or potassium concentrations (Table 4).

TABLE 4

The main causers of ADE were the group of drugs with a therapeutic target on the cardiovascular system, regardless of the detection method used. The use of trigger tool enabled the identification of ADE caused by 44 different drugs, and 5 of these drugs concentrated 44.90% of the cases (44 of the 98 ADE in the Group A): Heparin (15), Regular Insulin (11), Furosemide, the systemic antibacterials Piperacillin+Tazobactam (5) and Vancomycin (4).

The ADE detected on the group B participants' medical charts were assigned to 48 different drugs, most frequently due to the use of Insulin Regular (13), Heparin (7), Vancomycin (7), Furosemide (6), Amikacin (6) and Hydrocortisone (6) comprising 36.89% of the events identified in this group. The ADE caused by other drug classes are described in Table 5.

TABLE 5

DISCUSSION

Demographic and epidemiological characteristics of the evaluated population indicate the predominance of male and elderly participants with chronic diseases. This ICU patient profile is already well described, reported in studies from different countries¹⁹⁻²³, demonstrated in the present study by the participants' median age, and admission causes mainly associated to complications of chronic respiratory, cardiovascular and kidney diseases.

The methods used in this study (trigger tool and non-targeted chart review) enabled similar detection of ADE considering the amount of events and the affected organic systems. The similarity on these methods' performance had already been described in the first studies using trigger tool^{8,24,25} and later in populations with different characteristics from this study sample²⁶⁻²⁸. Classen et al. by reviewing 795 medical records from three academic hospitals, reaffirmed this similarity, and demonstrated that the trigger tool had the capacity to identify 90% of the events detected by the comprehensive review of medical records²⁹. However, this similarity is not a consensus among the articles already published³⁰. Some studies developed

using trigger tool are not focused on this comparison, since they do not apply a chart review in order to identify the actual occurrence of ADE in the evaluated population^{31,32}.

The incidence density rates of events detected by using trigger tool and non-targeted chart review (61.09 and 64.04 ADE/1,000 patient-days) were close to 70.1 ADE/1,000 patient-days described in a multicenter study performed in North American medical ICUs³³. Other previous studies suggest that the frequency of adverse events in critically ill patients may range from 13.8 to 116.8 ADE/1,000 patient-days³⁴⁻³⁸. This range can be explained by the difference of the methods used for event detection: whereas voluntary reporting underestimates the event rate, using active surveillance strategies, such as these used in our study, is capable of raising detection rates.

Cardiovascular ADE were frequently detected by both methodologies used in this study, however the use of trigger tool was more likely to detect episodes of hypotension within these cardiac complications ($p=0.003$). The causes of hypotension in intensive care settings are determined, among other factors, by the patient's physiological characteristics, the complexity of diseases and the frequent use of medicines for hemodynamic stabilization³⁹. The early identification of this event can prevent complications such as cognitive alterations, kidney failure, ischemic events, and allow the development of strategies to minimize healthcare related risks. The greater detection of these hypotension episodes in the trigger tool group may be related to the presence of a specific trigger for this physiological variable, which makes the event detection process more structured than non-targeted chart review^{12,40}.

Structuring the data collection process, as in chart review targeted by trigger tool, can restrict the amount and variety of the detected ADE to the events of higher incidences, since this methodology is characterized by guiding of event detection to the selected triggers and defines potential ADE identification. Non-targeted chart review accomplishes a comprehensive data collection, and provides the detection of non-specific or unusual events³². This is observed in the present study due to the diversity of the events detected such as hypothyroidism, phlebitis and bradycardia, as well as greater detection of corticosteroids adverse events ($p=0.035$).

Corticosteroids are widely used in intensive care settings for the treatment of respiratory complications, severe sepsis and septic shock^{41,42}. The early introduction of low-dose corticosteroid therapy has been associated with reduced vasoconstrictors using time and increased survival in patients with septic shock, although the benefits of this drug remain controversial⁴²⁻⁴⁴. The corticosteroids related events, detected by

the non-targeted chart review, included episodes of hyperglycemia, cardiovascular and electrolyte alterations (hyponatremia and hypokalemia), and such events were pharmacologically predictable as reported by Sprung et al.⁴³ and Bissel et al.⁴⁵. The opposite of the literature, it was not identified infections resulting from immunosuppression or gastrointestinal bleeding that could be associated to the use of these medicines^{45,46}.

The non-targeted chart review method showed to be more adequate to detect these ADE since it provided a broad evaluation of clinical signs and laboratory findings, compatible with the diversity of the reactions expected during the use of corticosteroids. The trigger tool did not identify these events, since specific triggers were not included in the original methodology, which directly impacted on its detection performance.

The used methods have identified as major ADE causers the cardiovascular drugs, systemic antibacterials, insulins and antithrombotic agents. These findings were similar to data reported by Joshua et al. who verified the greater frequency of events related to the use of antimicrobials and cardiovascular agents, especially events related to the use of Furosemide⁴⁷. Reis and Cassiani also identified among the main causes of events, those resulting from these drug classes as well as medicines directed to the hematological and neurological system²³.

Significant risks of thromboembolic events such as pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis require the adoption of guidelines for prophylactic use of anticoagulants, that impact on the high utilization of these drugs⁴⁸. In addition, the raised insulin use in ICU settings is justified by evidence indicating that glycemic control implies better outcomes for critically ill patients^{49,50}. Frequent use of these medications increases the risk of serious ADE. These medicines are rated as high-alert medications by the *Institute for Safety Medication Practice* (ISMP) because they bear a greater risk of causing serious and permanent harm in the case of misuse⁵¹. The frequency of this medication group among the events detected by the trigger tool, as verified in our study, corroborates the Institute for Healthcare Improvement's recommendation to use trigger tool as a preferred strategy for detecting of adverse events related to high-alert medications, by monitoring blood coagulation, hypoglycemia, hypotension and excessive sedation⁵².

Even with similar characteristics of events detected in both groups, the use of trigger tool was not able to identify the variety of ADE detected by non-targeted chart

review. This happens because certain methods for ADE detection are more sensitive than others considering different types of events³⁴. Non-targeted chart review has been considered the gold standard for determining the frequency of ADE, but some characteristics make it an imperfect referential: inconsistency and lack of information on the record, reviewer training and time consuming for complete document inspection consist on disadvantages of this method^{53,33}. On the other hand, structuring of the search for adverse events through trigger tool allows time savings (methodology proposes 20 minutes per record), the possibility of automating the search and adapting the triggers to the characteristics of each institution (in order to increase sensitivity and specificity for several types of expected events), make this methodology more feasible for continuous application in the hospital routine⁵⁴.

ADE detected using trigger tool and non-targeted chart review were different considering their causality and severity classification ($p < 0.05$). The use of the Naranjo Algorithm aims to establish causal relationship between drug administration and onset of the ADE, reducing subjectivity in the analysis of the event, and taking into account elements described in the scientific literature regarding the event, timing relationship, history and clinical characteristics of the patient¹³.

The relevance of these aspects in the Naranjo Algorithm categorization, the greater scope and detail of the information acquired by non-targeted chart review allowed 90.16% of the events detected by this method to be classified as high causality (probable or definite), while scores above 5 points were only reached in 71.43% of the events detected by trigger tool ($p = 0.001$).

The predominance of mild and moderate severity events¹⁵ detected by non-targeted chart review (53.27%) may also be justified by the possibility of the reviewer's critical analysis of more information, and makes this technique a greater sensitivity method for ADE detection. In contrast, the predominance of severity degrees 3 and 4 events detected through the use of trigger tool is justified by targeting the detection on high-alert medications, and defining of reference values to identify a potential ADE makes it possible to detect these events only when changes in clinical and laboratory parameters have already reached alarming levels.

Among the limitations experienced during this study, it can be taken into account that it developed in a single hospital. In order to attenuate this design feature, the study was conducted using distinct ICU wards. Using different wards in the same hospital made it possible to reduce clinical and epidemiological discrepancies between

the studied groups and to lower external interferences on the evaluated ADE detection methods.

CONCLUSION

The methods applied in this study, respecting their particularities, allowed the detection of similar amounts of ADE, type of event and related drugs, and they differ in the events' causality and severity classification. The group submitted to non-targeted chart review presented greater diversity of collected data and identified events, whereas the use of trigger tools focused the ADE detection on the triggers analysed. The main adverse event causing drugs were anti-infectives, antithrombotics, and medicines used in diabetes, most often affecting the metabolic, gastrointestinal, cardiac and hematological systems.

The similar performance between these methods supports the use of trigger tools in the ICU routine. The less time required to acquire information from medical records, the possibility of automated search and adaptation of triggers to local pharmacoepidemiology are features for better applicability of this method.

REFERENCES

- 1- Bürkle T, Müller F, Patapovas A, et al. A new approach to identify, classify and count drug-related events. *Br J Clinl Pharmacol* 2013; 76: 56–68. DOI: 10.1111/bcp.12189
- 2- Leape LL, Brennan TA, Laird N, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324(6): 377-84. DOI: 10.1056/NEJM199102073240605
- 3- Leendertse AJ, Visser D, Egberts AC, et al. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf* 2010; 33(3): 233-244. DOI: 10.2165/11319030-000000000-00000
- 4- Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: A systematic review. *Cad Saude Pub* 2009; 25(Suppl3):S360–72. DOI: 10.1590/S0102-311X2009001500003
- 5- Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006; 29: 385-396. DOI: 10.2165/00002018-200629050-00003
- 6- Lopez-González E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2009; 32(1): 19-31. DOI: 10.2165/00002018-200932010-00002
- 7- Romero AV, Malone DC. Accuracy of adverse-drug-event collected using an automated dispensing system. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(13): 1375–1380. DOI: 10.2146/ajhp040345
- 8- Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical method for measuring drug related harm. *Qual Saf Health Care* 2003; 12:194–200. DOI: 10.1136/qhc.12.3.194
- 9- Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med* 2005; 31:1336-1344. DOI: 10.1007/s00134-005-2762-6
- 10- Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* 2005; 31:1345-1355. DOI: 10.1007/s00134-005-2763-5
- 11- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996 Jul; 22(7):707-10. DOI: 10.1007/BF01709751
- 12- Griffin FA, Resar RK. *IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition) IHI Innovation Series white paper*. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement, 2009. <http://www.ihl.org> (accessed 10 jan 2016)
- 13- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239–245. DOI: 10.1038/clpt.1981.154
- 14- Rawlins MD and Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In Davies

DM, editor. *Textbook of adverse drug reactions*. Davies DM (ed). Oxford University Press: Oxford, 1991; 18–45.

- 15- NCI, National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. v. 4.03, 2010. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (accessed 10 jan 2016)
- 16- NCCMERP, National Coordinating Council for Medication Error Reporting. *NCC MERP index for categorizing medication errors algorithm*, 2001. <http://www.nccmerp.org/sites/default/files/indexColor2001-06-12.pdf> (accessed 10 jan 2016)
- 17- Organização Mundial da Saúde. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde: CID-10 Décima revisão*. Trad. do Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. 3 ed. EDUSP: São Paulo, 1996.
- 18- World Health Organization. *About the ATC/DDD system*. Geneva: The Organization; 2016. www.whocc.no/atcddd/ (accessed 9 aug 2016).
- 19- Groeger JS, Guntupalli KK, Strosberg M, *et al*. Descriptive analysis of critical care units in the US: patient characteristics and intensive care unit utilization. *Crit Care Med* 1993; 21: 279–291. DOI: 10.1097/00003246-199302000-00022
- 20- Laupland KB. Population-based epidemiology of intensive care: critical importance of ascertainment of residency status. *Crit Care* 2004; 8: R431–R436. DOI: 10.1186/cc2947
- 21- Garland A, Olafson K, Ramsey CD, *et al*. Epidemiology of critically ill patients in intensive care units: a population-based observational study. *Crit Care* 2013; 17: R212. DOI: 10.1186/cc13026
- 22- Freitas ERFS. Perfil e gravidade dos pacientes das unidades de terapia intensiva: aplicação do escore APACHE II. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2010; 18(3): 20-26. DOI: 10.1590/S0104-11692010000300004
- 23- Reis AMM, Cassiani SHB. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 625-632. DOI: 10.1007/s00228-010-0987-y
- 24- Resar RK, Rozich JD, Classen DC. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. *Qual Saf Health Care* 2003; 12(suppl 2): ii39–ii45. DOI: 10.1136/qhc.12.suppl_2.ii39
- 25- Resar RK, Rozich JD, Simmonds T, *et al*. A trigger tool to identify adverse events in the intensive care unit. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2006; 32(10): 585–590.
- 26- Agarwal S, Classen D, Larsen G, *et al*. Prevalence of adverse events in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 568–578. DOI 10.1097/PCC.0b013e3181d8e405
- 27- Takata GS, Taketomo CK, Waite S. Characteristics of medication errors and adverse drug events in hospitals participating in the California Pediatric Patient Safety Initiative. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65: 2036-2044. DOI 10.2146/ajhp070557
- 28- Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, *et al*. Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and findings of an NICU – focused trigger tool to identify harm in north american NICUs. *Pediatrics* 2006; 118(4): 1332-1340. DOI

10.1542/peds.2006-0565

- 29- Classen DC, Resar R, Griffin F, *et al.* 'Global Trigger Tool' shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood)* 2011; 30(4): 581–589. DOI 10.1377/hlthaff.2011.0190
- 30- Franklin BD, Birch S, Schachter M, *et al.* Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: A pilot study. *Int J Pharmy Pract* 2010; 18(5): 305–11. DOI 10.1111/j.2042-7174.2010.00058.x
- 31- Kenneley DA, Saldana M, Kudyakov R, *et al.* Description and evaluation of adaptations to the Global Trigger Tool to enhance value to adverse event reduction efforts. *J Patient Saf* 2013; 9(2): 87–95. DOI 10.1097/PTS.0b013e31827cdc3b
- 32- Sharek PJ, Parry G, Goldmann D, *et al.* Performance characteristics of a methodology to quantify adverse events over time in hospitalized patients. *Health Serv Res* 2011; 46(2): 654–78. DOI: 10.1111/j.1475-6773.2010.01156.x
- 33- Smithburger PL, Buckley MS, Culver MA, *et al.* A multicenter evaluation of off-label medication use and associated adverse drug reactions in adult medical ICUs. *Crit Care Med* 2015; 43(8): 1612–1621. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001022
- 34- Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, *et al.* Identification of risk factors for adverse drug events in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40(3): 823–828. DOI 10.1097/CCM.0b013e318236f473
- 35- Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, *et al.* The critical care safety study: the incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med* 2005; 33(8): 1694–1700. DOI: 10.1097/01.CCM.0000171609.91035.BD
- 36- Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, *et al.* Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med* 1997; 25(8): 1289–1297. DOI: 10.1097/00003246-199708000-00014
- 37- Benkirane RR, R-Abouqal R, Haimeur CC, *et al.* Incidence of adverse drug events and medication errors in intensive care units: a prospective multicenter study. *J Patient Saf* 2009; 5(1): 16–22. DOI: 10.1097/PTS.0b013e3181990d51
- 38- Anthes AM, Harinstein LM, Smithburger PL, *et al.* Improving adverse drug event detection in critically ill patients through screening intensive care unit transfer summaries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22(5): 510–516. DOI: 10.1002/pds.3422
- 39- Kane-Gill SL, LeBlanc JM, Dasta JF, *et al.* A multicenter study of the point prevalence of drug-induced hypotension in the ICU. *Crit Care Med* 2014; 42(10): 2197–2203. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000499
- 40- Klopotoska JE, Wierenga PC, Clementine CM, *et al.* Adverse drug events in older hospitalized patients: results and reliability of a comprehensive and structured identification strategy. *PLoS ONE* 2013; 8(8): e71045. DOI: 10.1371/journal.pone.0071045
- 41- Liu D, Ahmet A, Ward L, *et al.* A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2013; 9(30). DOI: 10.1186/1710-1492-9-30
- 42- Katsenos CS, Antonopoulou AN, Apostolidou EN, *et al.* Early administration of

hydrocortisone replacement after the advent of septic shock: impact on survival and immune response. *Crit Care Med* 2014; 42(7): 1651–1657. DOI 10.1097/CCM.0000000000000318

- 43- Sprung CL, Annane D, Keh D, *et al.* Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358(2): 111–24. DOI: 10.1056/NEJMoa071366
- 44- Beale R, Janes JM, Brunkhorst FM, *et al.* Global utilization of low-dose corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a report from the PROGRESS registry. *Crit Care* 2010; 14: R102. DOI: 10.1186/cc9044
- 45- Bissell BD, Erdman MJ, Smotherman C, *et al.* The impact of endocrine supplementation on adverse events in septic shock. *J Crit Care* 2015; 30: 1169–1173. DOI 10.1016/j.jcrc.2015.08.025
- 46- Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4: e004587. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004587
- 47- Joshua L, Devi P, Guido S. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(7): 639–645. DOI 10.1002/pds.1761
- 48- Lim W, Meade M, Lauzier F, *et al.* Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2015; 43: 401–410. DOI 10.1097/CCM.0000000000000713
- 49- D'Ancona G, Bertuzzi F, Sacchi L, *et al.* Iatrogenic hypoglycemia secondary to tight glucose control is an independent determinant for mortality and cardiac morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40(2): 360–366. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.11.065
- 50- Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(8): 933–44. DOI: 10.1001/jama.300.8.933
- 51- ISMP, Institute for Safe Medication Practices. ISMP's List of High Alert Medications, 2014. <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf> (accessed 31 jan 2016)
- 52- IHI, Institute for Healthcare Improvement. How-to Guide: Prevent Harm from High-Alert Medications. Institute for Healthcare Improvement: Cambridge, MA, 2012. <http://www.ihl.org> (accessed 17 jan 2016)
- 53- Miguel A, Azevedo LF, Lopes F, *et al.* Methodologies for the detection of adverse drug reactions: comparison of hospital databases, chart review and spontaneous reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 98–102. DOI: 10.1002/pds.3348
- 54- Muething SE, Conway PH, Kloppenborg E, *et al.* Identifying causes of adverse events detected by an automated trigger tool through in-depth analysis. *Qual Saf Health Care* 2010; 19(5): 435–439. DOI: 10.1136/qshc.2008.031393

Table 1: Demographic characteristics of the patients admitted to an intensive care unit of a public tertiary hospital in the Brazilian Midwest. Brazil, 2016.

	Trigger Tool	Non-targeted chart review	<i>p</i>
Elegible patients	162	169	-
Gender			
Male (%)	84 (51.85%)	94 (55.62%)	0.492 ^a
Female (%)	78 (48.15%)	75 (44.38%)	
Age, median (IQR)	67,50 (49.50-76)	65 (50-75.50)	0.442 ^b
Length of stay , median (IQR)	7 (4-11)	8 (5-13)	0.191 ^b
ICU outcome			
Discharge	112 (69.14%)	109 (64.50%)	0.370 ^a
Death	50 (30.86%)	60 (35.50%)	
Patient-days	1,604	1,905	-

IQR: interquatile rante;

a- Pearson's chi-square test for independence;

b- Mann-Whitney U test for independent variables.

Table 2: Main admission causes in the intensive care unit of a public tertiary hospital in the Brazilian Midwest, categorized according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10)¹⁷ and prognostic scores. Brazil, 2016.

	Trigger Tool	Non-targeted chart review	<i>p</i>
ICD-10			
J00-J99 Diseases of the respiratory system	56 (34.57%)	55 (32.54%)	
I00-I99 Diseases of the circulatory system	29 (17.90%)	34 (20.12%)	
N00-N99 Diseases of the genitourinary system	26 (16.05%)	29 (17.16%)	0.972 ^a
K00-K93 Diseases of the digestive system	17 (10.49%)	16 (9.47%)	
A01-B99 Certain infectious and parasitic diseases	12 (7.41%)	15 (8.88%)	
Other ICD-10 codes (%)	22 (13.58%)	20 (11.83%)	
SAPS3, median (IQR)	61 (48.50-73)	61(49-73)	0.892 ^b
SOFA on ICU admission, median (IQR)	5 (2.50-8)	5 (2-10)	0.726 ^b

SAPS3: Simplified Acute Physiology Score^{9,10}; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment¹¹;

a- Pearson's chi-square test for independence;

b- Mann-Whitney U test for independent variables.

Table 3: Classification of the adverse drug events detected in the intensive care unit of a public tertiary hospital in the Brazilian Midwest. Brazil, 2016.

	Trigger Tool	Non-targeted chart review	<i>p</i>
Adverse drug events	98	122	-
Patients experiencing adverse drug events (%)	65 (40.12%)	73 (43.11%)	0.321 ^a
Cumulative incidence (ADE/patient)	0.60	0.72	-
Incidence density rate (ADE/1,000 patient-days)	61.09	64.04	-
Causality: Naranjo algorithm¹³			
<0 pontos: Doubtful	-	-	
1-4 pontos: Possible	28 (28.57%)	12 (9.84%)	0.001 ^a
5-8 pontos: Probable	63 (64.29%)	95 (77.87%)	
>9 pontos: Definite	7 (7.14%)	15 (12.29%)	
Severity: CTCAE v4.0¹⁵			
Grade 1: Mild, asymptomatic, intervention not indicated	7 (7.14%)	17 (13.93%)	
Grade 2: Moderate, requires local or noninvasive intervention	36 (36.74%)	48 (39.34%)	0.029 ^a
Grade 3: Severe, not immediately life-threatening, prolongs hospitalization	32 (32.65%)	45 (36.89%)	
Grade 4: Life-threatening, requires urgent intervention	23 (23.47%)	12 (9.84%)	
Grade 5: Death related to adverse event	-	-	
Predictability: Rawlins & Thompson criteria¹⁴			
Tipo A: Dose-dependente, previsível	86 (87.76%)	107 (87.70%)	0.991 ^a
Tipo B: Farmacologicamente inesperada, idiossincrática	12 (12.24%)	15 (12.30%)	
Damage: NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors¹⁶			
Category E: Temporary harm to the patient and required intervention	55 (56.12%)	62 (50.82%)	
Category F: Temporary harm to the patient and prolonged hospitalization	24 (24.49%)	46 (37.70%)	0.099 ^a
Category G: Permanent patient harm	2 (2.04%)	3 (2.46%)	
Category H: Intervention necessary to sustain life	17 (17.35%)	11 (9.02%)	
Category I: Patient death	-	-	

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0¹⁵

a- Pearson's chi-square test for independence;

Table 4: Adverse drug events detected in an intensive care unit of a public tertiary hospital in the Brazilian Midwest: classification as to the affected organic system, according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0)¹⁵. Brazil, 2016.

Organic system	Trigger Tool	Non-targeted chart review	<i>p</i>
Adverse drug event			
Metabolism and nutritional disorders	31 (31.63%)	44 (36.07%)	
Hypoglycemia	14	19	0.835 ^a
Hypokalemia	10	10	
Hyperkalemia	4	5	
Hyperglycemia	2	4	
Hypernatremia	1	3	
Hypothyroidism	-	2	
Hyponatremia	-	1	
Gastrointestinal disorders	13 (13.27%)	19 (15.57%)	
Diarrhea	6	8	0.877 ^a
Vomiting	6	7	
Constipation	1	3	
Nausea	-	1	
Cardiac disorders	17 (17.35%)	14 (11.47%)	
Hypotension	16	6	0.003 ^a
Hypertension	1	4	
Bradycardia	-	4	
Blood and lymphatic system disorders	17 (17.35%)	12 (9.84%)	
Bleeding †	17	12	0.102 ^a
Renal e urinary disorders	7 (7.14%)	14 (11.47%)	
Acute kidney injury	7	14	0.277 ^a
Neurovous system disorders	6 (6.12%)	4 (3.28%)	
Depressed level of consciosness	5	4	0.389 ^a
Tremor	1	-	
Investigations	3 (3.06%)	6 (4.92%)	
Platelet count decreased	2	3	0.635 ^a
Altered liver function ‡	1	3	
Other	4 (4.08%)	9 (7.38%)	
Rash	3	2	0.414 ^a
Phlebitis	-	3	
Delirium	1	1	
Fever	-	1	

Dyspnea	-	1
Myalgia	-	1

† In the original CTCAE classification, haemorrhagic adverse events are categorized according to the site of bleeding (for example: esophageal varices hemorrhage, gastrointestinal adverse event). In this table all hemorrhagic events were classified as hematological disorder, regardless of the bleeding site.

‡ It comprises alterations of the following laboratory parameters: elevation of alanine-aminotransferase, elevation of aspartate-aminotransferase, elevation of blood bilirubin, elevation of alkaline phosphatase and elevation of gamma-glutamyltransferase.

a- Pearson's chi-square test for independence;

Table 5: Drugs causing adverse drug events in an intensive care unit of a public tertiary hospital in the Brazilian Midwest: classification according to Anatomical Therapeutic Chemical Classification-ATC Index¹⁸. Brazil, 2016.

ATC Classification (1st level, anatomic group) (2nd level, therapeutic group)	Trigger Tool	Revisão de Prontuário	<i>p</i>
A. Alimentary tract and metabolism	20 (20.41%)	28 (22.95%)	
A02 Drugs for acid related disorders	2	2	
A06 Drugs for constipation	3	5	0.538 ^a
A10 Drugs used in diabetes	15	16	
Others (A01, A04, A12)	-	5	
B. Blood and blood forming organs	22 (22.45%)	16 (13.11%)	
B01 Antithrombotic agents	21	15	0.816 ^a
B05 Blood substitutes and perfusion solutions	1	1	
C. Cardiovascular system	27 (27.55%)	32 (26.23%)	
C01 Cardiac therapy	6	9	
C02 Antihypertensives	6	4	0.324 ^a
C03 Diuretics	12	9	
Others (C07, C09, C10)	3	10	
G. Genito urinary system and sex hormones	1 (1.02%)	-	-
G04 Urologicals	1	-	
H. System hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins	2 (2.04%)	8 (6.56%)	0.035 ^a
H01 Pituitary and hypothalamic hormones and analogues	1	-	
H02 Corticosteroids for systemic use	1	8	
J. Antiinfectives for systemic use	13 (13.26%)	27 (22.13%)	
J01 Antibacterials for systemic use	12	27	0.144 ^a
J05 Antivirals for systemic use	1	0	
N. Nervous system	12 (12.24%)	10 (8.20%)	
N01 Anesthetics	2	2	
N02 Analgesics	5	3	0.821 ^a
N05 Psycholeptics	2	3	
Others (N03, N04)	3	2	
R. Respiratory system	1 (1.02%)	1 (0.82%)	
R03 Drugs for obstructive airways diseases	-	1	0.157 ^a
R06 Antihistamines for systemic use	1	-	

a- Pearson's chi-square test for independence;