

CRISTIANO SOARES DE MOURA

Interações medicamentosas em pacientes hospitalizados: exposição, relação com indicadores de internação e intervenção.

Tese, como requisito parcial, para obter o grau de doutor em Ciências Farmacêuticas, submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.
Orientador Prof.Dr. Francisco de Assis Acurcio - UFMG

Belo Horizonte – MG

2010

M929i Moura, Cristiano Soares de.
Interações medicamentosas em pacientes hospitalizados :
exposição, relação com indicadores de internação e intervenção /
Cristiano Soares de Moura. – 2010.
132 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Acurcio.
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Farmácia.

1. Medicamentos – Interações – Teses. 2. Medicamentos –
Efeitos colaterais – Teses. 3. Medicamentos – Utilização – Teses. 4.
Hospitais – Sistemas de distribuição de medicamentos – Teses. 5.
Monitoramento de medicamentos – Teses. I. Acurcio, Francisco de
Assis. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de
Farmácia. III. Título.

CDD: 615.704



FOLHA DE APROVAÇÃO

CRISTIANO SOARES DE MOURA

"INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS: EXPOSIÇÃO, RELAÇÃO COM INDICADORES DE INTERNAÇÃO E INTERVENÇÃO"

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação, em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor.

COMISSÃO EXAMINADORA



Profa. Dra. Suelly Rozenfeld - EIOCRUZ



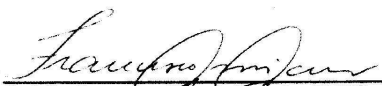
Prof. Dr. Cristiane A. Menezes de Pádua - UFSJ



Prof. Dr. Antônio Ignácio de Loyola Filho - UFMG



Prof. Dr. Adriano Max Moreira Reis - UFMG



Prof. Dr. Francisco de Assis Acúrcio - UFMG

Belo Horizonte, 10 de dezembro de 2010.

Dedico este trabalho à Najara

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente aos meus pais, pelo roteiro original da minha vida, que resultou em tudo mais que sou. Obrigado também a toda minha família.

Agradeço à Najara, pelo amor, paciência e contribuições acadêmicas ao trabalho. Ela participou ativamente do início do projeto.

Ao meu orientador e amigo, professor Francisco de Assis Acurcio, por ter aceitado realizar esse trabalho comigo, pelas inúmeras orientações, não só as acadêmicas.

Aos professores do Departamento de Farmácia Social, em especial à Sérgia e ao Edson, dois grandes amigos que sempre escuto com atenção.

À farmacêutica Nília Prado do HGVC e agora professora do IMS, que me auxiliou profundamente em todas as etapas. Sem a ajuda dela, esse trabalho não seria possível.

Aos demais farmacêuticos do HGVC, que me receberam sempre com paciência e disposição e ofertaram parte do seu tempo à realização do trabalho.

Aos funcionários do HGVC, em especial a Érika Sodré, coordenadora do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), pelo acesso aos prontuários e aos arquivos da AIH.

Aos alunos de iniciação científica, envolvidos na coleta de dados, e que continuam em projetos comigo: Jéssica, Luana, Ludmila, Núbia e mais recentemente, Kelyane e Priscilla Porto. Nutro esperanças que nestes estudantes eu tenha conseguido acender a fagulha da investigação científica.

Aos alunos que trabalharam comigo em alguma etapa desta longa jornada: Damares, Denisar, Emiliana, Luan e Priscila Guimarães.

Ao André Renê Barboni e a equipe do Laboratório CRIS (Centro de Referência de Informação em Saúde) da Universidade Estadual de Feira de Santa (UEFS) que desenhou e desenvolveu o sistema de detecção de interações medicamentosas

A querida amiga Andréia pelas discussões metodológicas tão importantes para o fortalecimento do meu conhecimento.

Ao Anderson, que durante o ano que estive em Belo Horizonte, se mostrou sempre disposto a uma boa discussão estatística.

Aos professores do Núcleo de Epidemiologia e Saúde Coletiva (NESC) do IMS/UFBA, pelo apoio ao projeto, em especial ao Adriano, Djanílson e Patrício Júnior.

Ao secretário do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Eduardo Castro, pela solicitude que sempre me dispensou.

Mas por que não me deixo guiar pelo que for acontecendo? Terei que correr o sagrado risco do acaso. E substituirei o destino pela probabilidade

Clarice Lispector

RESUMO

Introdução: Interações medicamentosas (IM) são um importante problema de saúde uma vez que podem levar a eventos adversos, incluindo reações adversas a medicamentos. O risco de ocorrência de interações está associado a vários fatores, entre os quais o número de medicamentos prescritos e a idade do paciente.

Objetivos: Verificar a frequência de interações medicamentosas potenciais em ambiente hospitalar e identificar os fatores associados a estas; estudar a associação entre exposição às IM e desfechos hospitalares e avaliar o impacto de um sistema eletrônico de monitoramento prospectivo acoplado à intervenção farmacêutica na redução da frequência de interações.

Métodos: Prescrições de pacientes adultos admitidos no Hospital Geral de Vitória da Conquista, Bahia, foram avaliadas quanto à presença de interações medicamentosas em um estudo retrospectivo cobrindo o período de um ano (2007). Resultados desse estudo de base, quando o sistema de monitoramento eletrônico não estava disponível, foram comparados com aqueles provenientes de um estudo prospectivo de quatro meses de duração (2009-2010) para avaliar diferenças na frequência de interações. Adicionalmente, fatores associados às IM e a influência dessas no tempo de permanência hospitalar e em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), mortalidade e readmissão hospitalar foram também investigados no estudo de base.

Resultados: Um total de 7.480 interações foi identificado nas duas fases do estudo, resultando em uma média de 3,2 eventos por internação e 40 eventos a cada 100 prescrições. Disponibilizar um sistema de monitoramento eletrônico acoplado à intervenção farmacêutica resultou em redução estatisticamente significativa da incidência de IM. A razão da densidade de incidência (medida por regressão de Poisson) foi de 0,47, significando que a presença da intervenção diminuiu a taxa de IM em 53%. De acordo com a regressão múltipla de Cox, IM foram associadas com permanência hospitalar e em UTI prolongadas no estudo de base. Regressão logística múltipla também indicou que interações medicamentosas foram associadas com chance maior de readmissão e que a mortalidade dos pacientes foi similar nos grupos com e sem interações.

Conclusão: Pacientes são submetidos a um alto risco de interações medicamentosas potenciais em hospital e estes deveriam ser continuamente monitorados a fim de identificar tais eventos. Um programa de monitoramento eletrônico acoplado à intervenção farmacêutica produziu significativa redução na

frequência de IM. Essa abordagem pode levar a muitos benefícios e representa um importante aspecto para a segurança do paciente.

ABSTRACT

Introduction: Drug-drug interactions (DDI) are an important health problem as they can lead to adverse events, including adverse drug reactions. Risk of occurrence is associated with several factors, among them the number of drugs prescribed and patients age. **Objectives:** To verify the frequency of potential drug-drug interactions in hospital settings and to identify the associated factors for these; to assess the association between DDIs and hospital outcomes and to evaluate the impact of prospective DDIs screening system coupled with pharmaceutical intervention on decreasing the frequency of drug interactions. **Methods:** Prescriptions of adult patients admitted to the Hospital Geral de Vitória da Conquista, Bahia, were evaluated for drug interactions in a retrospective study covering one-year period (2007). Results of this baseline study, when DDIs screening system was not provided, were compared with those from a prospective four-month study (2009-2010) to assess differences in the frequency of drug interactions. Additionally, factors associated with DDIs and the influence of these on length of hospital and Intensive Care Unit (ICU) stays, mortality and readmission were also investigated in the baseline study. **Results:** A total of 7.480 drug-drug interactions were found in both phases of the study resulting in an average of 3,2 events per admission and 40 events per 100 prescriptions. Having a DDI screening coupled with pharmaceutical intervention resulted in statistically significant decrease in the incidence of DDI. The incidence density rate ratio (measured by Poisson regression) was 0,47, meaning that the presence of intervention decreased potential DDI rate in 53%. According to the multiple Cox regression, DDI was associated with prolonged length of hospital stay and length of ICU stay in the baseline period. Multiple logistic regression also indicated that drug interaction was significantly associated with higher odds of readmission and inpatient mortality rates were similar for those with and without drug interaction. **Conclusion:** Patients are submitted to high risk of potential drug interactions in hospital and they should be continuously monitored to identify such events. A screening software coupled with pharmaceutical intervention produced a significantly reduction in DDI frequency. This approach can yield many benefits and represents an important issue for patient safety.

LISTA DE FIGURAS

1 Exemplo de rearranjo de dados para identificação de AIH de mesma internação	30
2 Tela inicial do banco de dados de entrada de prescrições	31
3 Tela de entrada de prescrições com mapeamento para AIH.....	32
4 Tela inicial do banco de dados de interações.....	34
5 Tela para a construção da base de dados sobre interações.....	34
6 Exemplo de alerta de interação medicamentosa gerado pelo sistema	36
7 Exemplo de rearranjo de dados para a análise de variáveis tempo-dependentes	43
8 Histograma da frequência das prescrições nas duas fases do estudo de acordo com a quantidade de fármacos, HGVC, 2007.....	48
9 Relação entre a frequência de interações medicamentosas e o tamanho da prescrição (número de fármacos).....	56
10 Curva de sobrevivência para tempo de internação de pacientes do HGVC no ano de 2007	57
11 Curva de sobrevivência para tempo de internação de pacientes com e sem interação, HGVC, 2007.....	57
12 Curva de sobrevivência para tempo de internação em UTI de pacientes do HGVC no ano de 2007	59
13 Curva de sobrevivência para tempo de internação em UTI de pacientes com e sem interação, HGVC, 2007.	59

LISTA DE TABELAS

1	Frequência dos fármacos nas prescrições das duas fases do estudo, em termos absolutos e relativo (frequência do fármaco pelo total de prescrições), HGVC, 2007, 2009 e 2010.	49
2	Frequências absoluta e relativa de interações medicamentosas nas 2 fases do estudo, de acordo com a gravidade e o nível de evidência, HGVC, 2007, 2009 e 2010.	50
3	Frequência dos fármacos mais envolvidos em interações medicamentosas nas duas fases do estudo em termos absolutos e por prescrição, HGVC, 2007, 2009 e 2010.	51
4	As dez interações medicamentosas mais comuns encontradas nas duas fases do estudo e suas consequências potenciais, HGVC, 2007.	52
5	Frequência dos grupos de diagnósticos mais comuns dentre as internações estudadas e aquelas excluídas pela ausência de informação sobre prescrição.	53
6	Análise univariada e múltipla dos fatores associados à interação medicamentosa na admissão, HGVC, 2007.	54
7	Análise univariada e múltipla dos fatores associados à interação medicamentosa potencial no momento da alta, HGVC, 2007.	55
8	Análise múltipla dos fatores associados ao tempo de internação, HGVC, 2007.	58
9	Análise múltipla dos fatores associados ao tempo de internação na UTI, HGVC, 2007.	59
10	Análise múltipla dos fatores associados à reinternação, HGVC, 2007.	60
11	Características dos pacientes, das internações e incidência de interações nas duas fases do estudo, HGVC, 2007, 2009 e 2010.	62
12	Taxas de incidência e razão das taxas de interações medicamentosas potenciais nas duas fases do estudo, HGVC, 2007, 2009 e 2010.	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
Anvisa	Agência de Vigilância Sanitária
CDS	Chronic Disease Score
CID-10	Classificação Internacional de Doenças – 10 ^a Revisão
CID-9	Classificação Internacional de Doenças – 9 ^a Revisão
CRIS	Centro de Referência de Informação em Saúde
UEFS	Universidade Estadual de Feira de Santana
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DDD	Dose Diária Definida
EAM	Evento Adverso a Medicamentos
HGVC	Hospital Geral de Vitória da Conquista
ICC	Índice de Comorbidade de Charlson
IM	Interações Medicamentosas
OMS	Organização Mundial de Saúde
RC	Razão de chances
RR	Razão de riscos
SIA/SUS	Sistema de Informação Ambulatorial do SUS
SIH/SUS	Sistema de Informação Hospitalar do SUS
SIS	Sistema de Informação em Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	15
2.	JUSTIFICATIVA	22
3.	OBJETIVOS	24
3.1.	Objetivo Geral.....	25
3.2.	Objetivos específicos.....	25
4.	MÉTODOS	26
4.1.	Local e população	27
4.2.	Fontes de dados, preparação e consolidação dos bancos de dados.....	28
4.3.	Intervenção: estratégia de monitoramento de interações.....	35
4.4.	Criação e recategorização de variáveis.....	37
4.4.1.	Categorias de diagnóstico	37
4.4.2.	Ajuste de gravidade.....	39
4.4.3.	Polifarmácia	39
4.4.4.	Interação medicamentosa potencial.....	40
4.4.5.	Demais variáveis	40
4.5.	Análise de dados	40
4.5.1.	Análise descritiva	41
4.5.2.	Fatores associados à interação	41
4.5.3.	Interação medicamentosa potencial associada a desfechos	42
4.5.4.	Comparação das duas etapas do estudo.....	44
4.5.5.	Análise da qualidade de ajuste dos modelos	45
4.6.	Considerações éticas	45
5.	RESULTADOS.....	46
5.1.	Parte I – Consolidação dos bancos de dados	47
5.1.1.	Digitação das prescrições	47
5.1.2.	Associação das prescrições às AIH	47
5.1.3.	Sistema de detecção de interações	47

5.2. Parte II – Análise descritiva e estudo dos fatores associados às IM	47
5.2.1. Análise descritiva	47
5.2.2. Fatores associados às IM	52
5.3. Parte III - Estudo da associação dos desfechos com interações medicamentosas.....	56
5.3.1. Óbitos e interações medicamentosas	56
5.3.2. Tempo de internação	57
5.3.3. Tempo em UTI	58
5.3.4. Reinternação.....	60
5.4. Parte IV - Estudo do impacto da implantação de uma estratégia de monitoramento de interações medicamentosas.....	61
6. DISCUSSÃO	64
6.1. Aspectos metodológicos do estudo	65
6.1.1. O uso da base SIH/SUS em estudos de farmacoepidemiologia	65
6.1.2. Medidas de ajuste de risco em estudos farmacoepidemiológicos.....	67
6.1.3. Detecção de interações e estratégia de monitoramento	68
6.2. Análise de interações no hospital.....	71
6.3. Estudo dos fatores associados às IM e dos desfechos	72
6.3.1. Fatores associados a interações medicamentosas.....	72
6.3.2. Óbitos hospitalares e interações medicamentosas	74
6.3.3. Tempo de internação total e em UTI.....	74
6.3.4. Reinternações e IM	76
6.4. Comparação das duas etapas do estudo	77
6.4.1. Avaliação da estratégia de monitoramento de interações medicamentosas	77
6.4.2. Limitações do estudo	80
7. CONCLUSÃO	82
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	86

APÊNDICE A – Descrição do banco de dados de Autorização de Internação Hospitalar (SIH/SUS)	100
APÊNDICE B – Relacionamento das prescrições e AIH no banco de dados	109
APÊNDICE C – Fluxo de informação do sistema de detecção de interações	110
APÊNDICE D – Modelo de ficha de notificação de interação medicamentosa	120
APÊNDICE E – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	121
APÊNDICE F – Resumo do artigo publicado no periódico Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences	124
APÊNDICE G – Resumo do artigo aceito na revista Clinical Drug Investigation. ...	125
APÊNDICE H – Lista de resumos publicados em anais de congressos	126
ANEXO A – Tabelas de classificação do <i>Chronic Disease Score</i>	128
ANEXO B – Pesos atribuídos empiricamente às doenças no CDS	130
ANEXO C – Aprovação do projeto no Comitê de Ética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos - UFBA	132

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define que o uso racional de medicamentos ocorre quando os “pacientes recebem os medicamentos apropriados às suas necessidades clínicas na dose correta por um período de tempo adequado e um custo acessível” (WHO, 1987). Por sua vez, o uso irracional ocorre quando a prescrição, dispensação ou utilização de medicamentos se dá de forma inadequada. Vários estudos demonstram o impacto negativo que o uso incorreto do medicamento pode acarretar à saúde das pessoas e à organização dos serviços de saúde (CLASSEN *et al.*, 1997; BATES *et al.*, 2001; EBBESEN *et al.*, 2001; ERNST e GRIZZLE, 2001). Em 1995, o custo relacionado à morbidade e mortalidade por eventos adversos a medicamentos nos Estados Unidos foi estimado em 76,6 bilhões de dólares, sendo a maior parte associada à hospitalizações decorrentes do uso de medicamentos (JOHNSON e BOOTMAN, 1995). Em estudo posterior, observou-se que essa cifra atingiu 177,4 bilhões de dólares em 2001, um aumento superior a 100% (ERNST e GRIZZLE, 2001). Estas análises incluíram oito categorias de problemas relacionados a medicamentos, sendo um deles as interações medicamentosas (IM).

O uso simultâneo de vários medicamentos é comum na prática clínica e está intrinsecamente relacionado ao risco de interações medicamentosas. A politerapia é justificável quando permite obter efeito terapêutico sinérgico, portanto aumentando a eficácia do tratamento, ou para a terapia de múltiplas doenças coexistentes. Contudo, tais combinações podem resultar em interações medicamentosas indesejadas, desencadeando variados problemas, sendo os extremos a falha no tratamento e os eventos adversos a medicamentos (EAM). Tal situação é particularmente crítica em ambiente hospitalar, onde os pacientes recebem vários medicamentos diferentes no curso da internação. No momento da admissão no hospital, o risco de interação medicamentosa pode aumentar, uma vez que novos medicamentos são adicionados à terapia anterior à hospitalização (HERR *et al.*, 1992; HEININGER-ROTHBUCHER *et al.*, 2001). Por outro lado, modificações na terapia que ocorrem logo antes da alta podem ser importantes porque, em geral, nesse ponto de transição do cuidado, o monitoramento de pacientes significativamente diminui (KOHLENER *et al.*, 2000; EGGER, DREWE e SCHLIENGER, 2003).

A verdadeira incidência e a gravidade das interações medicamentosas dificilmente são conhecidas, pois em geral as pesquisas avaliam o potencial de interações em prontuários ou prescrições médicas. Estudos sugerem que a prevalência de interações medicamentosas em ambientes hospitalares varia de 5,4% a 69,7% (HEININGER-ROTHBUCHER *et al.*, 2001; EGGER, DREWE e SCHLIENGER, 2003; JANCHAWEE *et al.*, 2005; EGGER *et al.*, 2007). A grande variabilidade das estimativas se deve a diferenças na metodologia de detecção e classificação das interações ou nas características dos pacientes estudados. Segundo Raschetti *et al.* (1999) as interações medicamentosas são a causa de aproximadamente 3,8% das admissões hospitalares. Embora boa parte das interações tenha pouca relevância clínica, atenção especial deve ser dada àquelas capazes de desencadear toxicidade ou perda do efeito terapêutico. A maior parte das interações de alto risco ocorre com fármacos de índice terapêutico estreito e os efeitos são dependentes de vários fatores como a dosagem utilizada, a vulnerabilidade do paciente e a variação nas funções orgânicas decorrentes dos processos mórbidos.

Os principais fatores de risco para a ocorrência de interação em ambiente hospitalar são o número de medicamentos utilizados, a idade do paciente e o tempo de permanência no hospital (KOHLENER *et al.*, 2000; JUURLINK *et al.*, 2003; MOURA, RIBEIRO e STARLING, 2007). Os idosos são particularmente expostos ao risco de reações adversas devidas a interações medicamentosas, tanto pelo seu metabolismo, que altera a biotransformação dos fármacos, quanto pelo número de doenças existentes, que leva à politerapia. O número maior de prescritores por paciente também foi identificado como um fator de risco para exposição a interações (TAMBLYN *et al.*, 1996).

No Brasil, os estudos sobre interações medicamentosas são escassos e também mostram grande variedade quanto à frequência da ocorrência de interações (MIYASAKA e ATALLAH, 2003; MARCOLIN, CANTARELLI e GARCIA-JÚNIOR, 2004; RIECHELMANN *et al.*, 2005; MOURA, RIBEIRO e STARLING, 2007; CRUCIOL-SOUZA, THOMSON e CATISTI, 2008; REIS, 2009). Cruciol-Souza, Thomson *et al.* (CRUCIOL-SOUZA e THOMSON, 2006b; 2008) observaram uma prevalência de interações próxima de 50%, em uma amostra de prescrições oriundas de um Hospital Universitário em Londrina. Cerca de 7% das prescrições

apresentaram pelo menos uma interação de relevância clínica, e a análise dos registros dos pacientes mostrou que mais da metade destes casos levou à manifestação clínica da interação, isto é, à reação adversa propriamente dita. Em outro estudo de prescrições, desta vez de psicofármacos, no Hospital das Clínicas da UFMG, Moura, Ribeiro e Starling (2007) encontraram frequência de interações de 22%, sendo que 47% dessas eram de relevância clínica.

Riechelmann *et al.* (2005), em estudo sobre interações em pacientes com câncer em um hospital de São Paulo, encontraram uma prevalência de 63% de pacientes expostos a interação potencial. Destes, cerca de 20% foram expostos a pelo menos uma interação considerada grave. Embora não fosse o objetivo do estudo, algumas reações adversas foram detectadas, o que acarretou em complicações no curso de internação dos pacientes expostos. O tempo de permanência no hospital e o número de medicamentos prescritos foram identificados como fatores de risco para a ocorrência de interação medicamentosa. A alta porcentagem de pacientes expostos à interação deve ser interpretada à luz da situação particular de pacientes oncológicos, com longo tempo de permanência no hospital, reinternações e número elevado de medicamentos em uso.

Outros estudos realizados em hospitais corroboram a grande variedade na frequência das interações. Miyasaka e Atallah (2003) encontraram uma prevalência de 25% de interações entre os pacientes de um hospital público de São Paulo, enquanto Hammes *et al.* (2008) encontraram 67,1% de prevalência em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva em um hospital de Joinville.

Todas estas investigações limitaram-se à quantificação da frequência de interações medicamentosas potenciais, sua associação com fatores de risco conhecidos e descrição de fármacos e classes farmacológicas mais envolvidos. Nenhuma delas investigou a relação destes eventos com o aumento dos gastos ou com outros desfechos importantes, como o tempo de internação. Parte destas limitações pode ser atribuída à inexistência no país, de bases populacionais com registros de utilização de medicamento, que permitam relacionar a ocorrência de interações com desfechos importantes.

Em países da Europa e América do Norte, bases de dados de âmbito nacional na área da saúde têm sido empregadas como fonte de informação para estudos de ocorrência de reações adversas a medicamentos e interações medicamentosas, suas consequências e para estimar os custos destes eventos (VAN PUIJENBROEK *et al.*, 2000; GUEDON-MOREAU *et al.*, 2004; FIELD *et al.*, 2005). Bases equivalentes no Brasil, denominadas Sistemas de Informação em Saúde (SIS), como o Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS), foram pouco exploradas para estudos de utilização de medicamentos, de farmacoepidemiologia e farmacoconomia (NEGREIROS, 2006; ROZENFELD, 2007). Um importante limitador para o uso do SIH/SUS como fonte de informação para estudos de utilização de medicamentos é justamente a ausência de informação acerca dos medicamentos utilizados durante o curso da internação.

O SIH/SUS dispõe de registros sobre cerca de 1.300.000 internações/mês, que são disponibilizados para consultas em produtos desenvolvidos pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS) e que podem ser consultados pela internet (DATASUS, 2009). O SIH abrange cerca de 70% das internações realizadas no país, o que permite sua utilização para gerar indicadores de planejamento, gerenciamento e avaliação da produção de serviços (GOUVÊA, TRAVASSOS e FERNANDES, 1997).

Embora seja caracterizado como um banco de dados administrativo, voltado para o financiamento prospectivo (reembolso) de serviços de saúde, o SIH/SUS têm sido utilizado como fonte de dados para estudos de morbidade, para o cálculo de mortalidade hospitalar e custos de internação hospitalar (MENDES *et al.*, 2000; MARTINS, TRAVASSOS e NORONHA, 2001; ESCOSTEGUY *et al.*, 2002; NORONHA *et al.*, 2003). O SIH/SUS é composto com os dados da Autorização de Internação Hospitalar (AIH), documento obrigatório nas internações realizadas pelo SUS. A AIH é o instrumento de informações e cobranças dos serviços prestados aos usuários do SUS. As AIH dispõem de um conjunto de variáveis, sendo as principais: identificação do paciente, recursos pagos pela internação, natureza do evento (causa principal da internação, causas associadas, procedimento realizado, meios auxiliares de diagnóstico e terapêuticos utilizados), tempo de internação e o destino do paciente (MENDES *et al.*, 2000).

Quando se discute a possibilidade de utilizar os dados do SIH/SUS para avaliação em saúde, é natural que se questione a validade da informação. Neste particular, alguns autores voltaram a sua atenção para a avaliação da qualidade dos dados informados nos SIS (VERAS e MARTINS, 1994; ESCOSTEGUY *et al.*, 2002). Veras e Martins (1994) concluíram ser alta a validade das variáveis sexo, idade, tempo de permanência e do diagnóstico principal em uma amostra de dados da AIH de hospitais privados na cidade do Rio de Janeiro. Ao analisar a pertinência e a qualidade da informação do SIH/SUS na assistência ao infarto agudo do miocárdio, Escosteguy *et al.* (2002) constataram igualmente qualidade satisfatória no preenchimento das variáveis demográficas (sexo e faixa etária), de processo (uso de procedimentos e intervenções) e de resultados (óbito e motivo da alta). A maior limitação encontrada foi a precariedade do registro do diagnóstico secundário, tanto pela frequência reduzida do registro, quanto pela qualidade do mesmo.

O número e a disponibilidade dos SIS em nosso meio cresceram substancialmente nos últimos anos. Tais bases de dados, analisadas isoladamente representam uma fonte de informação valiosa para investigação epidemiológica. Por sua vez, o relacionamento de duas ou mais destas bases amplia consideravelmente as possibilidades de análise e pesquisas em saúde (JONES *et al.*, 1998; GOLDACRE *et al.*, 2001; CHERCHIGLIA *et al.*, 2007; ACURCIO *et al.*, 2009). Dados de fontes diferentes podem ser agrupados com o uso da técnica de *record linkage*. *Record linkage*, ou pareamento, é uma maneira de integrar a informação de dois ou mais bancos de dados, e permitir a identificação de um mesmo registro (indivíduo) nas bases de dados (MACHADO, 2004). Quando os bancos de dados possuem uma variável unívoca, como o número do CPF ou do cartão de saúde, a técnica de ligação entre os dois bancos de dados é trivial, e se dá por meio do pareamento determinístico. Entretanto, quando este parâmetro singular não está disponível, torna-se necessário o relacionamento probabilístico entre os dois bancos de dados, que é feito utilizando-se conjuntamente campos comuns presentes nos dois bancos de dados, como por exemplo, nome do paciente e sua data de nascimento (ALMEIDA e JORGE, 1996; COELI, 2002; MACHADO, 2004; MOURA *et al.*, 2009; QUEIROZ *et al.*, 2009). Neste caso, é possível estimar a probabilidade de que um par de registros se refira a um mesmo indivíduo.

Dada a relevância do tema exposto, pode-se dizer que mensurar a ocorrência de interações medicamentosas e seu impacto nos serviços de saúde é tão importante quanto conceber mecanismos para sua prevenção. Estratégias que permitam a detecção de interações potenciais no momento da prescrição e/ou dispensação são reconhecidamente valiosas. Cabe destacar o papel das tecnologias de informação (TI), e o uso de sistemas informatizados como ferramenta de suporte ao profissional de saúde. O uso de TI vem sendo apontado como uma forma de aprimorar a segurança e a eficiência no cuidado à saúde em geral (IOM, 2001), para a diminuição de problemas relacionados ao uso de medicamentos (BATES *et al.*, 2001), e especificamente para detecção de interações medicamentosas (MORERA *et al.*, 2004b; 2004a), com resultados satisfatórios na diminuição da sua ocorrência (HALKIN *et al.*, 2001).

2. JUSTIFICATIVA

Os medicamentos são ferramentas terapêuticas essenciais para a capacidade resolutiva da atenção à saúde, mas, ao mesmo tempo, possuem riscos inerentes à utilização. Quando empregados inadequadamente, podem impactar negativamente os resultados em saúde bem como levar a perdas econômicas injustificáveis tanto para usuários como para prestadores de serviço em saúde.

Entre os problemas decorrentes do uso inadequado de medicamentos estão as reações adversas provocadas pelas interações medicamentosas. Interações que causam reações adversas tornaram-se um importante problema de saúde pública, agravado pelo envelhecimento da população e aumento da polifarmácia. As interações são particularmente importantes em ambientes hospitalares, onde os pacientes recebem vários medicamentos diferentes no curso da internação. As reações adversas consequentes às interações medicamentosas podem aumentar de modo significativo o tempo de permanência hospitalar (CLASSEN *et al.*, 1997), o custo da internação (BATES *et al.*, 1997) ou conduzir ao óbito (EBBESSEN *et al.*, 2001) - daí a necessidade de identificá-las e conhecer os fatores a elas associadas. O efeito das interações pode ser tardio ou imediato, portanto é importante conhecer a frequência dos eventos nos pontos de transição do cuidado, como no momento da admissão e de alta ((REIS, 2009)).

No Brasil não há pesquisas que tenham investigado a associação entre exposição à interação medicamentosa e alguns desfechos hospitalares, tais como tempo de internação, óbito, reinternação ou custo. Da mesma forma, há lacunas de trabalhos que avaliem o impacto de estratégias de monitoramento de interações. A grande limitação se deve a inexistência de um sistema de informação que registre os medicamentos utilizados pelos pacientes internados. A associação entre interações e estes fatores descrita em outros estudos (JANKEL, MCMILLAN e MARTIN, 1994; HAMILTON, BRICELAND e ANDRITZ, 1998; RUIZ *et al.*, 2008) justifica a investigação em nosso meio.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Investigar a ocorrência de interações medicamentosas potenciais em pacientes do Hospital Geral de Vitória da Conquista, Bahia e o impacto de uma estratégia de monitoramento na redução desses eventos.

3.2. Objetivos específicos

- Calcular a frequência de interações medicamentosas potenciais no hospital, descrever os fármacos mais envolvidos nesses eventos e caracterizar as interações quanto à gravidade e nível de evidência;
- Investigar a associação entre exposição à interação medicamentosa potencial e características selecionadas, tais como idade e sexo dos pacientes, número de medicamentos prescritos e diagnósticos de admissão;
- Investigar a associação das interações com desfechos, como óbito, tempo de permanência no hospital, tempo de permanência em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e reinternações;
- Avaliar o impacto de uma intervenção, baseada em um sistema eletrônico de detecção de interações e monitoramento farmacêutico, na frequência de interações medicamentosas potenciais.

Este é um estudo de utilização de medicamentos que foi desenvolvido em duas etapas. Na primeira etapa, que deu origem à linha de base do projeto, um estudo longitudinal retrospectivo identificou as interações medicamentosas ocorridas nas prescrições dos pacientes admitidos no hospital no ano de 2007. A segunda parte do projeto caracterizou-se por um estudo prospectivo, com dados coletados após a introdução de uma estratégia de monitoramento de interações medicamentosas no hospital, entre 2009 e 2010. Os dados desta etapa foram comparados àqueles observados na linha de base do projeto. Adicionalmente, foram estudados os fatores associados à ocorrência de interações medicamentosas e a relação entre estas e desfechos: mortalidade hospitalar, tempo da internação, permanência em UTI e ocorrência de reinternações. Os dados para este componente do estudo foram os registros da linha de base do projeto.

4.1. Local e população

O estudo foi realizado no Hospital Geral de Vitória da Conquista (HGVC), uma instituição de 172 leitos, todos eles destinados aos pacientes do SUS. De administração estadual, o HGVC provê atenção nos níveis de média e alta complexidade para uma população urbana de aproximadamente 300.000 pessoas. A prescrição no hospital é realizada na forma impressa ou transcrita a mão, com cópia carbonada que fica retida na farmácia. O sistema de distribuição de medicamentos é individualizado e direto e a administração de medicamentos é realizada por enfermeiro, responsável pelo cuidado ao paciente.

A 1ª etapa incluiu o levantamento de dados de internações e prescrições de todos os pacientes adultos (idade igual ou superior a 18 anos) admitidos no hospital no período de janeiro a dezembro de 2007. A 2ª etapa incluiu os meses de dezembro de 2009 a março de 2010. Em ambas as etapas, foram excluídas internações de pacientes que permaneceram no hospital por menos de 24 horas, internações cujos pacientes morreram dentro de 48 horas após a admissão e pacientes transferidos para internação em outro hospital. Internações para a realização de diagnóstico e admissões da clínica obstetrícia ou dos pacientes cujo motivo de internação era gravidez, parto ou puerpério, códigos O00 a O99 da Classificação Internacional de Doenças – 10ª Revisão (CID-10) foram igualmente excluídas. Adicionalmente, para

a análise do desfecho de reinternação, foram excluídos os pacientes com óbitos durante a internação. Prescrições que continham apenas um medicamento foram excluídas, por não representarem riscos de interação, bem como princípios ativos como vitaminas, sais minerais, soro antiofídico e componentes de dieta.

4.2. Fontes de dados, preparação e consolidação dos bancos de dados

As fontes de dados foram as prescrições arquivadas na Unidade de Farmácia Hospitalar, as Autorizações de Internação Hospitalar do SIH/SUS e os prontuários dos pacientes. Nas prescrições foram coletadas informações sobre os medicamentos prescritos, data da prescrição, nome do paciente e número do prontuário (quando disponível).

Todos os medicamentos digitados foram mapeados para os seus respectivos princípios ativos (fármacos) por meio de consultas ao Dicionário de Especialidades Farmacêuticas e ao *website* da Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa) que disponibiliza consulta aos medicamentos comercializados no Brasil.

Duas fontes de AIH foram utilizadas: aquela armazenada eletronicamente no hospital (referida nesse texto como AIH Local) e aquela disponível no site do Datasus (AIH Internet). As duas fontes foram utilizadas por disporem de informações únicas, como o nome do paciente, presente exclusivamente na AIH Local, e registros das autorizações efetivamente pagas pelo SUS (após glosa), disponível exclusivamente na AIH Internet. Além disso, a AIH Internet dispõe de campos com os registros consolidados de gastos da internação. As duas bases foram importadas como tabelas para o banco de dados e os registros associados constituíram uma nova tabela, chamada AIH Combinada. Detalhes do banco de dados da AIH, o fluxo para a criação do documento e suas principais variáveis, estão disponíveis no Apêndice A deste documento.

Como a unidade de observação do SIH/SUS é a AIH e não a internação completa, foi preciso, para o estudo retrospectivo, agregar os registros de diferentes AIH que correspondiam a uma única internação. Nesta etapa foi utilizado o algoritmo de decisão proposto por Portela *et al.* (1997) para compor registros de internação a

partir de AIH. O SIH/SUS não possui um campo unívoco, portanto o *linkage* interno de dados foi feito com base em outras informações, como o nome do paciente, data de admissão e de alta. A técnica de junção empregada foi a mesma utilizada por (PORTELA *et al.*, 1997), com pequenas modificações. De forma resumida, o método consiste em três etapas: a) agregação da AIH do mesmo número em uma única observação, conservando-se a menor data de internação e a maior data de saída registrada; b) *linkage* probabilístico interno da base de dados AIH, com a utilização de campos como data de nascimento, sexo, para a unificação de AIH de tipos diferentes; c) a aplicação do algoritmo de decisão propriamente dito para a composição do registro de internação, onde se leva em consideração as datas de entrada e saída, o procedimento realizado, o diagnóstico principal e o motivo da cobrança e os números consecutivos da AIH, para ordenamento dos registros de internação (PORTELA *et al.*, 1997). No presente trabalho, a etapa “a” foi mantida; na etapa “b” foi utilizado, além da informação sobre data de nascimento e sexo, o nome do paciente como evidência extra para o relacionamento probabilístico. Assim, registros referentes à mesma internação foram agregados, desde que a data de alta do primeiro registro fosse igual à data de entrada do registro subsequente. Para atender a este critério, os registros foram bloqueados de maneira a permitir comparações somente entre AIH que coincidiam a data de alta com a data de admissão. Para as AIH agregadas por esse processo, as variáveis “causa de internação” (diagnóstico principal), “procedimento realizado” e “motivo da cobrança” preservaram os valores referentes à última data de registro. AIH que se referiam a um mesmo indivíduo, mas que apresentavam a data de alta do primeiro registro anterior à data de entrada do registro subsequente foram consideradas como reinternações. O relacionamento probabilístico foi realizado com o programa RecLink III® (CAMARGO-JR e COELI, 2000). Adicionalmente, para a análise de reinternações, o processo de *linkage* resultou na criação de um campo extra na tabela, que serve para indicar se a internação era única ou múltipla (ver a seção *Criação e recategorização de variáveis* para maiores detalhes).

A tabela AIH Combinada, constituída da forma como se descreveu, foi a fonte de informações sobre as características do paciente (sexo e idade) e características da internação (procedimentos realizados, diagnóstico principal, tempo de internação,

clínica de internação, passagem e tempo de permanência na UTI, gasto total e motivo de alta).

A partir do processo de relacionamento probabilístico, os registros receberam um novo identificador único (ID_UNICO), para indicar as AIH que eram continuidade de reinternação. Registros com o mesmo ID_UNICO indicavam AIH pertencentes a uma mesma internação. As AIH de mesmo identificador único foram agrupadas de modo que a data de admissão da AIH fosse a menor data de AIH do mesmo ID_UNICO e a data de alta fosse a maior data de saída do conjunto de AIH do mesmo identificador. O esquema da Figura 1 exemplifica esse agrupamento.

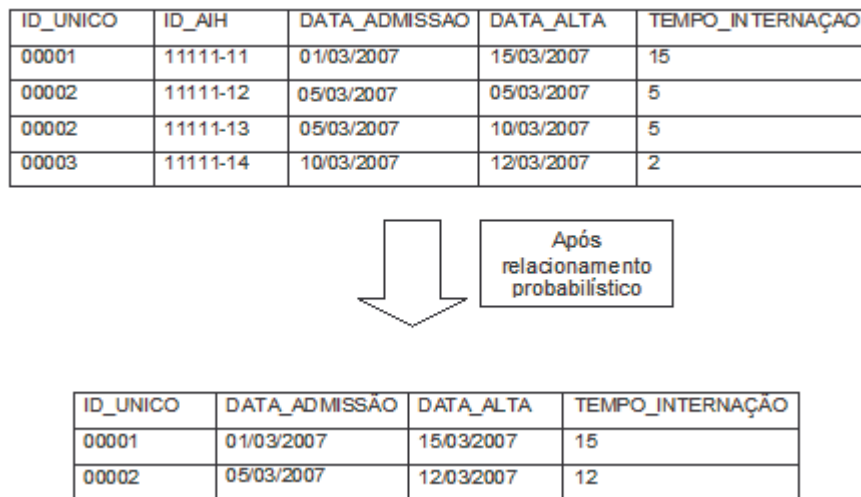


Figura 1 – Exemplo de rearranjo de dados para identificação de AIH de mesma internação

Foi criada também uma nova variável chamada REINTERNACAO. Esta variável recebeu o valor 1, quando a internação referia-se a um paciente com internação única no período do estudo, 2 para os pacientes que tinham mais de uma internação no período e aquele registro era referente à primeira internação da série de internações, e 3 quando o registro referia-se a uma internação subsequente (reinternação), de um paciente que já havia se internado no hospital, no período do estudo.

Os registros de prescrição foram manualmente associados às AIH correspondentes. Os campos nome do paciente, data da internação e data de prescrição, além do número do leito e número do prontuário (quando disponíveis) foram utilizados para

associar AIH e prescrições. Um banco de dados em Microsoft Access® foi construído para a associação (Figura 2 e Figura 3). Após a digitação, as prescrições mantidas associadas às AIH foram aquelas que apresentavam o nome da prescrição igual ou semelhante ao nome da AIH, desde que não houvesse registro de homônimo no período correspondente ao da data de prescrição. Além disso, foram mantidas somente as prescrições cuja data registrada estava dentro do período de internação da AIH candidata à associação. Prescrições com data fora do período de internação em até um dia, para mais ou para menos, também foram associadas a AIH, desde que o nome da prescrição fosse exatamente igual ao nome da AIH. A modelagem do banco de dados, com o relacionamento entre as diversas tabelas que o compõe, está disponível no Apêndice B deste documento.

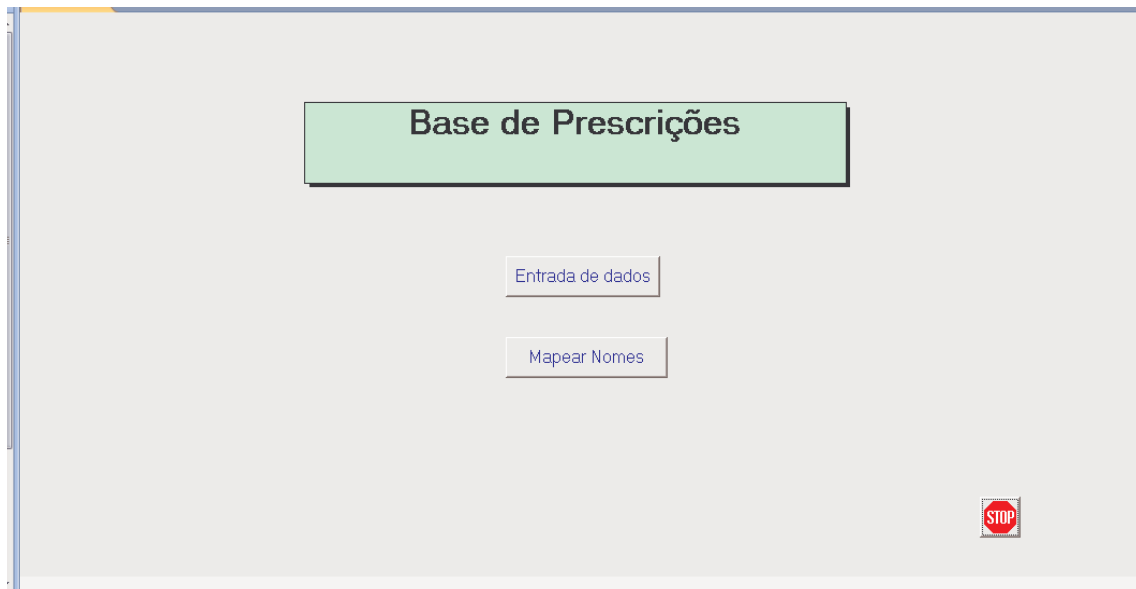


Figura 2 - Tela inicial do banco de dados de entrada de prescrições

Dados da Prescrição

Paciente: [dropdown menu]

Paciente Prescrição: [dropdown menu]

Detalhe Paciente

Data Nascimento	Data Internação	Data Saída	Enfermaria	Leito
26/07/1972	09/05/2007	11/05/2007	PS	8

Data de Prescrição: 09/05/2007

Nome do Prescritor: [dropdown menu]

Medicamentos na Prescrição

Medicamento	Dose
Zylium	8/8
Keflin	1g 6/6

Navegação nos registros: [set of navigation buttons]

Registro: 16719 de 16719

Figura 3 - Tela de entrada de prescrições com mapeamento para AIH

As prescrições foram agrupadas por internação, de forma que se recuperaram todos os medicamentos prescritos para um determinado paciente no período da internação.

As IM foram identificadas com o auxílio de uma base informatizada sobre interações medicamentosas, construída em banco de dados Microsoft Access® (Figura 4 e Figura 5) desenvolvido previamente (MOURA, RIBEIRO e STARLING, 2007). As IM detectadas nesse estudo são consideradas potenciais porque expressam a possibilidade de ocorrência de uma interação, cuja manifestação clínica pode ter ocorrido ou não (HORN, HANSTEN e CHAN, 2007). O estudo limitou-se a identificar interações potenciais que ocorreram em uma mesma prescrição e englobou somente as interações fármaco-fármaco. A fonte de informação da base informatizada é o *Drug Interaction Facts* - DIF (TATRO, 2008), uma publicação especializada em interações medicamentosas que traz informações sobre relevância clínica, manifestação, gravidade e conduta das mesmas. Em termos de gravidade, o DIF classifica a interação como maior, quando a interação pode levar a uma reação adversa ou morte; moderada, quando suas consequências exigem tratamento e menor, quando o risco de efeitos clínicos é mínimo ou inexistente. Em relação ao nível de evidência (ou documentação), as interações são classificadas pelo DIF como estabelecida, provável, suspeita, possível e improvável. De acordo com a

classificação de gravidade e nível de evidência, as interações são agrupadas em uma escala que vai de 1-5:

- Nível 1 - gravidade maior e evidência suspeita ou superior
- Nível 2 - gravidade moderada e evidência suspeita ou superior
- Nível 3 - gravidade menor e evidência suspeita ou superior
- Nível 4 – gravidade maior ou moderada e evidência possível
- Nível 5 – gravidade menor e evidência possível

As interações são classificadas ainda de acordo com o seu mecanismo de ação em farmacocinética, farmacodinâmica ou misto/desconhecido.

A base de dados permite consultas de interações por meio da digitação dos fármacos de uma prescrição. Se uma interação é detectada, o sistema fornece uma descrição dos seus mecanismos farmacológicos, e a classificação em função de sua gravidade e documentação. Em relação à estratégia de manejo, o sistema classifica as interações de acordo com oito parâmetros: ajuste de dose, quando se recomenda diminuição ou aumento das doses de um ou dos dois fármacos envolvidos na interação; monitorar, nos casos em que se recomenda o monitoramento das concentrações séricas de um ou dois dos fármacos; precaução, para os casos em que a administração concomitante deve ser feita com cautela; substituir, para os casos em que um dos fármacos deve ser substituído; resposta terapêutica, quando o se considera monitorar especificamente a resposta terapêutica de um ou dois dos fármacos; evitar, para os casos em que o uso concomitante deve ser evitado; horário, quando a recomendação sugere alterar o horário de administração dos medicamentos e outros, para as demais situações.

Para o presente estudo, a base de dados foi revisada e ampliada para conter registros de interações medicamentosas de relevância clínica (nível 1 ou 2 da classificação do DIF) dos medicamentos comumente utilizados no hospital. A lista de padronização do HGVC foi utilizada como ponto de partida para a ampliação da base.

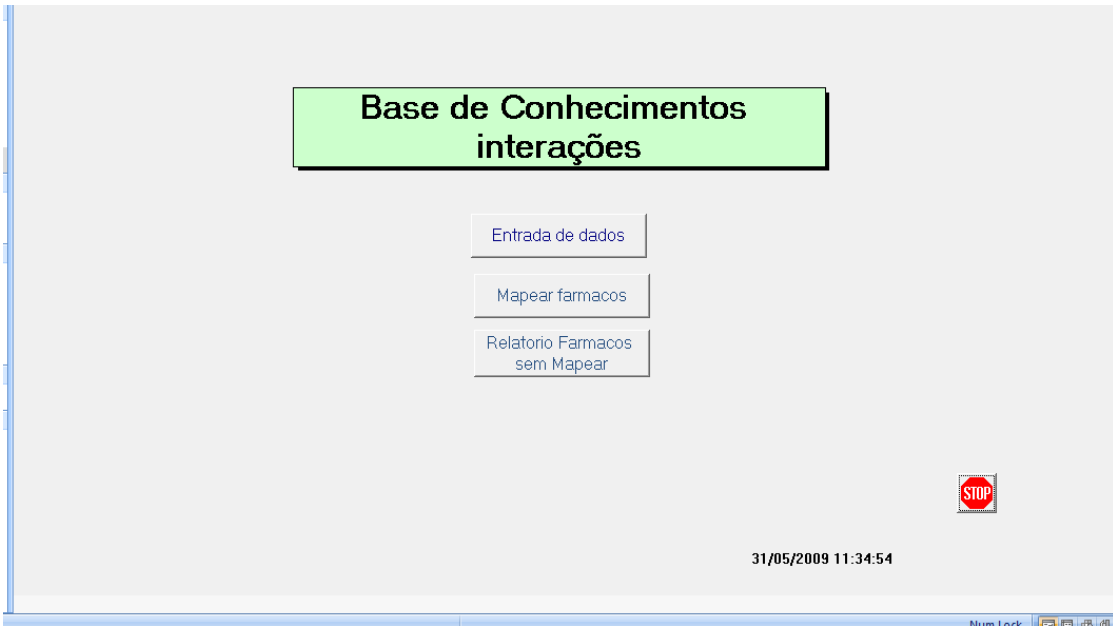


Figura 4 - Tela inicial do banco de dados de interações

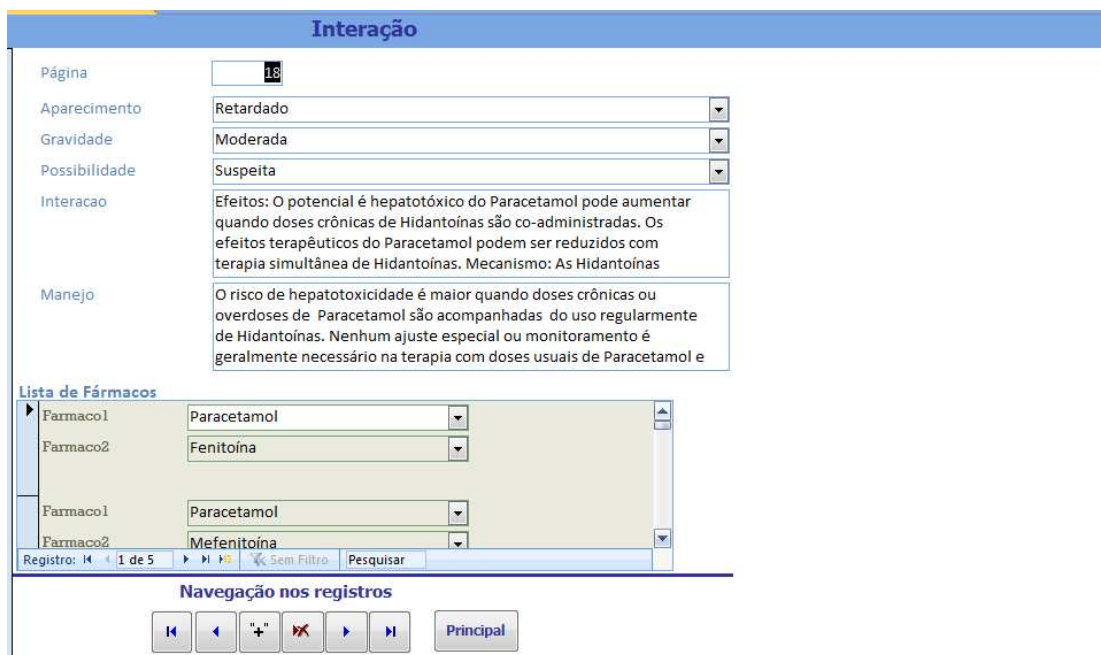


Figura 5 - Tela para a construção da base de dados sobre interações

Para verificar a presença de interações na prescrição, o banco de dados dispõe de um algoritmo, desenvolvido em Visual Basic®, que cria uma lista de todos os pares de fármacos possíveis para cada prescrição. Em seguida, o sistema percorre toda a lista de pares e identifica as interações (com base nas informações da referência), e gera uma nova tabela (chamada Interação_Prescrição_com_Interação) com todas as interações encontradas. Esta tabela possui um campo para identificar o número da AIH, outro para identificar o número da prescrição e um terceiro com o número da

interação. Com base nesta lista é possível identificar as prescrições e as interações com interação, bem como a quantidade em cada uma destas tabelas.

4.3. Intervenção: estratégia de monitoramento de interações

Na estratégia de monitoramento, conduzida por farmacêuticos do hospital na etapa prospectiva, empregou-se um sistema de detecção de interações baseado na base de dados descrita previamente. O sistema foi desenvolvido com o auxílio da equipe do Laboratório CRIS (Centro de Referência de Informação em Saúde) da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS). A modelagem foi feita a partir de entrevistas com os usuários e análises de formulários utilizados na rotina do serviço. Com base nesses parâmetros foram levantados os requisitos do sistema e desenhados os fluxos de informação. Após o levantamento inicial de requisitos, foi feita a modelagem do sistema propriamente dita, com cenários de casos e especificações das funções. Um protótipo foi implementado em Microsoft Access® para a modelagem relacional do banco de dados. O sistema foi desenvolvido com a suíte Borland Delphi Enterprise Edition® e os dados armazenados em banco de dados PostgreSQL 8.3. O fluxo de informação utilizado para o desenvolvimento do sistema está disponível no Apêndice C.

Tal sistema possui dois conjuntos de módulos operacionais: um para gerenciamento de produtos e estoque (grupo de módulos gerenciais) e outros de informações técnicas e de pacientes (grupo de módulos de apoio a decisão em saúde). O conjunto de módulos de gerenciamento foi desenvolvido para facilitar a integração do sistema à rotina de trabalho da farmácia hospitalar. Ele permite o controle de estoque de todos os produtos utilizados no hospital e gerenciados pelo setor da farmácia, incluindo medicamentos, material médico-hospitalar e produtos correlacionados.

O segundo bloco de módulos do sistema é responsável pelas informações relacionadas aos pacientes e sistemas de suporte à decisão. Em relação ao paciente, foram armazenadas informações sobre a identificação (nome, sexo, endereço, data de nascimento, etc.), os dados da internação (data de internação, prescrições e medicamentos em uso) e ocorrência de interações medicamentosas

na prescrição. O sistema procura na base de dados todas as combinações de medicamentos, aos pares, existentes na prescrição e retorna uma lista com as interações medicamentosas encontradas.

O monitoramento consistiu em digitação das prescrições no sistema por estagiários de farmácia para verificação de ocorrência de interação potencial. Nos casos em que uma interação era detectada, o sistema emitia um alerta (Figura 6) e possibilitava a impressão de uma ficha de ocorrência (Apêndice D). A ficha, que apresentava a descrição da interação e uma sugestão de conduta, era analisada por farmacêutico do hospital, especialista em atenção farmacêutica e farmácia clínica, e encaminhada ao prescritor. O planejamento inicial da estratégia de monitoramento previa o envolvimento de uma equipe de quatro farmacêuticos, que cobririam os turnos matutino e vespertino, de 2ª a 6ª feira. As fichas de notificação seriam encaminhadas ao prescritor antes da dispensação, nos casos de interação grave e após a dispensação nos casos de interação moderada. Quando não fosse possível encaminhar a ficha impressa ao prescritor, o mesmo seria consultado por telefone. O monitoramento de interações medicamentosas no Hospital Geral de Vitória da Conquista foi iniciado em novembro de 2009, com um estudo piloto prévio dois meses antes.

Relatório de Interações

Foram encontradas 5 interações. Visualizando a 2a delas

Fármaco 1: digoxina

Fármaco 2: furosemida

Recomendação: Não dispensar os medicamentos até que esta interação seja comunicada ao prescritor, pois ela é grave e muito provável de ocorrer. Verificar se ele está ciente dos riscos representados por esta interação.

Navegação nos registros

⏪ ⏩ ⏴ ⏵ Voltar Prescrição Fechar Relatório de Conduta Imprimir CI

Próximo registro

Figura 6 - Exemplo de alerta de interação medicamentosa gerado pelo sistema

Na fase piloto, detectaram-se situações que conflitavam com o fluxo de informações inicialmente planejado. Devido ao número reduzido de farmacêuticos na instituição houve a disponibilidade de apenas um profissional para o monitoramento. Por isso, as intervenções não puderam ser realizadas no momento da dispensação. A estratégia adotada foi a de notificação em bloco: as ocorrências de interação eram impressas e as notificações aos prescritores eram feitas de duas a três vezes por semana. Nestas oportunidades, o farmacêutico comunicava verbalmente as ocorrências de interações e repassava a sugestão de conduta.

4.4. Criação e recategorização de variáveis

4.4.1. Categorias de diagnóstico

O diagnóstico principal é registrado na AIH como código CID-10 (Classificação Internacional de Doenças e Agravos). Para inclusão da informação diagnóstica nas análises, foi realizado agrupamento como descrito a seguir. Inicialmente, os diagnósticos foram agrupados em 33 categorias, como proposto por Castro e Carvalho (2005), apresentadas na Quadro 1. Em seguida, foi empregada regressão logística, tendo óbito como variável dependente, para o agrupamento das doenças em um número menor de categorias: diagnósticos do mesmo capítulo CID-10 e OR de mesma direção e magnitude similar foram agrupados. As categorias *Doenças do apêndice* e *Doenças dos intestinos e peritônio* foram agrupadas na categoria *Doenças do apêndice, intestino e peritônio* (APINT); *Doenças crônicas das vias aéreas inferiores*, *Outras doenças respiratórias* e *Infecções respiratórias agudas* foram agrupadas na categoria *Doenças e infecções respiratórias* (DIRESP) e *Doenças do esôfago, estômago e duodeno* mais a categoria *Vesícula biliar, vias biliares e pâncreas* e *Outras doenças do aparelho digestivo* foram agrupada na categoria *Doenças do Aparelho Digestivo* (DIGEST). A Quadro 1 mostra as 22 categorias criadas a partir desta estratégia de agrupamento. Os códigos CID-10 dos grupos diagnósticos *Veias e linfáticos*, *Doenças genitais masculinas*, *Afecções originadas no período perinatal*, *Olhos e anexos*, *ouvido e apófise mastóide* e *Contato com os serviços de saúde* tiveram frequência igual a zero. Semelhante à definição adotada por Castro e Carvalho (2005), a categoria “Hérnia” foi usada como referência.

Quadro 1 – Grupos diagnósticos de acordo com o código CID-10, agrupamento original, proposto por Castro & Carvalho (2005) e novo agrupamento.

<i>Grupo diagnóstico original</i>		<i>Novo Agrupamento</i>	
<i>Descrição</i>	<i>Grupo CID-10</i>	<i>Descrição</i>	<i>Sigla</i>
Doenças do apêndice	K35 a K38	Doenças do apêndice, intestino e peritôneo	APINT
Doenças dos intestinos e peritôneo	K50 a K67		
Aparelho circulatório (menos veias e linfáticos)	I00 a I79 e I95 a I99	Aparelho circulatório (menos veias e linfáticos)	CIRC
Doenças do esôfago, estômago e duodeno	K20 a K31	Doenças do aparelho digestivo	DIGEST
Vesícula biliar, vias biliares e pâncreas	K80 a K87		
Outras doenças do aparelho digestivo	K00 a K14 e K90 a K93		
Doenças infecciosas e parasitárias	A00 a B97	Doenças infecciosas e parasitárias	DIP
Doenças crônicas das vias aéreas inferiores	J40 a J47	Doenças e infecções respiratórias	DIRESP
Outras doenças respiratórias	J30 a J39 e J60 J99		
Infecções respiratórias agudas	J00 a J22		
Veias e linfáticos	I80 a I89	Sem ocorrência	-
Doenças endócrinas	E00 a E35	Doenças endócrinas	ENDO
Doenças do fígado	K70 a K77	Doenças do fígado	FIG
Doenças genitais femininas	N60 a N98	Doenças genitais femininas	GENITFEM
Doenças genitais masculinas	N40 a N51	Doenças genitais masculinas	GENITMC
Hérnias da cavidade abdominal	K40 a K46	Hérnia	HERN
Lesões, envenenamentos e causas externas	S00 a Y98	Lesões, envenenamentos e causas externas	LCEXT
Sintomas, sinais e afecções mal definidas	R00 a R99	Sintomas, sinais e afecções mal definidas	MALDEF
Doenças mentais	F00 a F99	Doenças mentais	MENT
Malformação congênita	Q00 a Q99	Malformação congênita	MFCONGE
Osteomuscular e tecido conjuntivo	M00 a M99	Osteomuscular e tecido conjuntivo	MUSC
Neoplasias	C00 a D48	Neoplasias	NEO
Doenças do sistema nervoso	G00 a G99	Doenças do sistema nervoso	NERV
Doenças nutricionais e metabólicas	E40 a E90	Doenças nutricionais e metabólicas	NUTMET
Pele e tecido subcutâneo	L00 a L99	Pele e tecido subcutâneo	PELE
Insuficiência renal	N17 a N19	Insuficiência renal	RENAL
Doenças do sangue, órgãos hematopoiéticos e transtornos imunitários	D50 a D89	Doenças do sangue, órgãos hematopoiéticos e transtornos imunitários	SNGIMUNE
Olhos e anexos, ouvido e apófise mastóide	H00 a H95	Sem ocorrência	-

Contato com os serviços de saúde	Z00 a Z99	Sem ocorrência	-
Doenças urinárias	N00 a N16, N20 a N39 e N99	Doenças urinárias	URIN

4.4.2. Ajuste de gravidade

Como forma de ajustar os riscos diferenciados dos pacientes com diagnósticos distintos e diferentes comorbidades, foi utilizado o *Chronic Disease Score* – CDS (MALONE *et al.*, 1999; PUTNAM *et al.*, 2002). O CDS utiliza informação de prescrição e indiretamente estima a presença de comorbidades em bases de dados administrativas que não possuem tal informação, como o SIH/SUS. O CDS foi validado originalmente para ser usado como um preditor de avaliação médica do estado da doença, da auto-avaliação do estado de saúde, hospitalização e mortalidade (MCGREGOR *et al.*, 2005). Sua primeira versão, desenvolvida por Von Korff *et al.* (1992), emprega 17 categorias de doenças distintas mas não leva em consideração a idade ou o sexo do paciente para o cálculo do índice. Em uma versão mais recente do CDS, proposta por Fishman *et al.* (2003), composta de 29 categorias de doenças e denominada *RxRisk*, é empregado um esquema de ponderação (pesos) derivado empiricamente a partir dos custos associados a cada doença crônica. Os pesos foram calculados a partir de ajuste de modelos de regressão linear, onde a variável de desfecho foi o custo de utilização de recursos de saúde e as variáveis preditoras foram a idade e o sexo dos pacientes e os medicamentos utilizados (FISHMAN *et al.*, 2003). O Anexo A mostra o esquema resumido de classificação CDS a partir das classes de medicamentos e o Anexo B os pesos atribuídos empiricamente às doenças, a partir do estudo de Fishman *et al.* (2003). Os medicamentos prescritos nas primeiras 24 horas de admissão foram utilizados para o cálculo do CDS, com cálculo do score feito segundo o método descrito por Fishman *et al.* (2003).

4.4.3. Polifarmácia

Para classificar as prescrições em polifarmácia, contou-se o número de medicamentos por prescrição; aquelas com 5 medicamentos ou mais (LINJAKUMPU

et al., 2002) receberam 1, e o valor 0 foi assinalado em caso contrário. As internações receberam duas classificações: polifarmácia na admissão (POLIFARMACIA_ADMISSAO), com valor 1 caso a primeira prescrição do paciente tivesse cinco ou mais medicamentos e polifarmácia na alta (POLIFARMACIA_ALTA), com valor 1 caso a última prescrição antes da alta apresentasse cinco ou mais medicamentos. Nos casos em que houve mais de uma prescrição no mesmo dia, o número de medicamentos foi somado. Para a comparação das duas etapas do estudo e para a análise de frequência de interação e dos desfechos considerou-se cada classificação separadamente.

4.4.4. Interação medicamentosa potencial

Nas diferentes etapas do estudo, os códigos para a variável interação medicamentosa foram 0 = não e 1 = sim. As internações foram classificadas em INTERAÇÃO_ADMISSAO = 1, caso a primeira prescrição apresentasse pelo menos uma interação potencial e INTERAÇÃO_ALTA = 1, nos casos em que foi identificada pelo menos uma interação na última prescrição antes da alta. Nos casos de mais de uma prescrição na mesma data, os pacientes foram considerados expostos se pelo menos uma prescrição apresentava interação.

4.4.5. Demais variáveis

O gasto da internação foi apresentado de acordo com o valor do reembolso da AIH, expresso em dólar na variável US_TOT. Os resultados apresentados em reais foram convertidos de acordo com a média da taxa de conversão do dólar do 1º e último dia úteis do ano de 2007 (02/01 e 31/12, respectivamente), sendo 1 dólar = 1,95 reais. As internações foram classificadas de acordo com a especialidade de admissão em Clínica Médica e Cirurgia e também quanto à permanência em UTI (“Sim” para aqueles que permaneceram pelo menos 24 horas na UTI e “Não” para os demais). O tempo de internação foi medido em dias, pela diferença entre a data de alta e data de admissão.

4.5. Análise de dados

4.5.1. *Análise descritiva*

Foram realizadas análises descritivas dos dados e os resultados expressos como proporção, para variáveis categóricas, e média (com desvio padrão) ou mediana, para variáveis contínuas. Tabelas e gráficos foram utilizados na descrição da distribuição de frequências para ocorrência e caracterização das IM, dos fármacos mais comumente prescritos e os que mais se envolveram em interações medicamentosas. As interações foram descritas também em função da classificação de gravidade, do nível de evidência, do mecanismo envolvido e quanto às principais condutas recomendadas.

4.5.2. *Fatores associados à interação*

Para estudar os fatores associados à interação medicamentosa potencial nos eventos detectados na 1ª fase do estudo, dois momentos foram escolhidos: a admissão (quando se avaliou a frequência de interação medicamentosa potencial na primeira prescrição do paciente) e a alta (quando se avaliou a frequência de interação na última prescrição antes da alta). Em cada momento, os pacientes foram divididos em dois grupos, expostos ou não à interação. Para estas análises, as variáveis consideradas foram sexo e idade do paciente (< 60 anos e ≥ 60 anos), especialidade, grupo diagnóstico, tempo de internação, CDS (dividido em quintis) e ainda polifarmácia na primeira prescrição para IM na admissão e polifarmácia na última prescrição para IM na alta. Procedeu-se inicialmente análise univariada com ajuste de modelos de regressão logística, com cada uma das variáveis explicativas listada acima e para as duas variáveis de interesse. Em seguida, modelos de regressão logística múltipla foram ajustados, incluindo todas as variáveis com nível de significância $p < 0,20$ na análise univariada. O nível de significância adotado para a permanência das variáveis no modelo final foi $p \leq 0,05$. Os parâmetros obtidos pelos ajustes dos modelos foram expressos como Razão de Chances (RC), com o respectivo intervalo de confiança a 95% (IC 95%).

Também foi investigada a associação entre interação medicamentosa potencial e o tamanho da prescrição (número de fármacos) por meio de correlação de Pearson e análise de regressão linear.

4.5.3. Interação medicamentosa potencial associada a desfechos

Óbitos e interação medicamentosa

A análise do óbito hospitalar e sua relação com IM consistiu de análise logística univariada e análise logística múltipla. Dois conjuntos de modelos foram ajustados, um para testar a associação entre interação na admissão e o óbito e outro para a interação na alta. Nos dois casos, além da interação, as variáveis de controle consideradas foram: sexo e idade do paciente, CDS, especialidade, grupos de diagnóstico, passagem pela UTI e polifarmácia.

Tempo de internação

Para estudar a associação entre tempo de internação e IM foi utilizada a análise de sobrevivência. Para estudar o efeito isolado da variável sobre o tempo de internação foram determinadas as funções de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier de pacientes com e sem interação no período. Considerando que o tempo de sobrevivência é definido como o tempo transcorrido entre o início da observação até a ocorrência do evento ocorra, tomou-se como tempo de início de seguimento a data de internação. O evento considerado foi a data de alta registrada na AIH. Na ocorrência de óbito os dados foram censurados na data deste. A magnitude da associação entre interação e o tempo até alta foi determinada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox. Este é adequado quando se deseja estudar o efeito de várias variáveis explanatórias simultaneamente, podendo-se prever separadamente os riscos relacionados ao maior tempo de internação. Nos modelos ajustados, as variáveis interação e polifarmácia foram tratadas como covariáveis tempo-dependentes. A covariável tempo-dependente é aquela que muda de *status* ao longo do período. Um paciente pode não apresentar polifarmácia na 1ª prescrição de internação e pode mudar de *status* a partir da 2ª, por exemplo. O mesmo raciocínio vale para a condição de exposição à interação potencial. Covariáveis tempo-dependentes são críticas em estudos de tempo de internação, pois interessa estimar quanto tempo a mais um paciente com interação permaneceu internado. Para utilizar covariáveis tempo-dependentes os dados precisam ser rearranjados em um novo formato (PUTTER, FIOCCO e GESKUS, 2007), no qual uma nova linha (ou registro)

é acrescentada ao banco de dados cada vez que a variável muda de status. Considere como exemplo os dados mostrados na Figura 7. Quando o sujeito é admitido no hospital, o tempo inicial é marcado como zero. Depois de dois dias, o paciente é exposto a uma interação medicamentosa e o período anterior é censurado (a variável ALTA = 0); uma nova linha é criada no banco de dados para representar este “novo sujeito”, cujo status de interação é igual a um. Continuando o exemplo, no quinto dia o paciente muda de status de exposição à polifarmácia, de um para zero, e o procedimento se repete, com censura no quinto dia e início de nova linha no banco de dados. Finalmente, no sétimo dia o paciente recebe alta e a variável que indica o sucesso do evento recebe valor = 1.

As demais variáveis consideradas na análise de sobrevida foram: sexo e idade do paciente, especialidade, grupo diagnóstico, custo da internação e CDS. Os parâmetros obtidos pelos ajustes dos modelos de Cox foram expressos como razão de riscos, com o respectivo intervalo de confiança a 95%.

IDPaciente	INICIO	FIM	SEXO	INTERAÇÃO	POLIFARMACIA	ALTA
1	0	2	F	0	1	0
1	2	5	F	1	1	0
1	5	7	F	1	0	1

Figura 7 – Exemplo de rearranjo de dados para a análise de variáveis tempo-dependentes

Tempo em UTI

O desfecho tempo de permanência em UTI foi estudado para aquelas internações cujos pacientes permaneceram em UTI por mais de 24 horas. A análise de sobrevida foi novamente empregada para o tempo entre a data de admissão na UTI e a da alta. Semelhante ao estudo do tempo de internação no hospital, o efeito isolado da variável interação sobre o tempo de permanência na UTI foi determinado pelo método de Kaplan-Meier. As análises consideraram as interações que ocorreram durante a permanência na UTI. A magnitude da associação entre interação e o tempo até alta na UTI foi determinada pela técnica de regressão de Cox. As variáveis interação e polifarmácia foram tratadas como tempo-dependentes. As demais variáveis consideradas foram: sexo e idade do paciente, especialidade, grupo diagnóstico e CDS.

Reinternação

O último desfecho analisado foi a reinternação. Os pacientes foram divididos em dois grupos: pacientes com pelo menos uma reinternação no período e pacientes sem reinternação no período. Regressão logística foi utilizada para analisar a influência das variáveis na ocorrência de reinternação: sexo e idade do paciente, CDS, duração da primeira internação (em dias), morte na reinternação seguinte, interação medicamentosa e polifarmácia na última prescrição antes da alta. As internações que resultaram em morte (na 1ª internação) foram excluídas.

4.5.4. Comparação das duas etapas do estudo

A comparação entre as duas fases do estudo foi realizada tendo a prescrição ou a internação como unidade de análise. A hipótese testada foi a de que a introdução da intervenção baseada em monitoramento farmacêutico com suporte de um sistema de detecção acarretou redução da ocorrência dos eventos, sobretudo aqueles classificados como graves. Para a análise por prescrição, foi comparada a frequência de prescrição com interação nas duas fases do estudo. Diferenças estatísticas entre as frequências de interação foram estimadas pela razão de chances; a razão de chances ajustada por polifarmácia foi estimada por Mantel-Haenszel. Nesse caso, o status da prescrição (da 1ª ou 2ª fase) foi estratificado pela variável polifarmácia para controle de confundimento.

Para a análise por paciente, foram comparadas as incidências de pacientes expostos à interação em dois momentos distintos da coorte, na admissão e na alta. Nestas comparações, foram utilizadas, respectivamente, a 1ª e a última prescrição dos pacientes e apenas aqueles com admissão e alta dentro do período de intervenção foram considerados. Foram analisadas diferenças na frequência de interações totais e de interações de gravidade maior nas prescrições de admissão e de alta. Comparações foram efetuadas por teste Qui-quadrado de Pearson e a Razão de Riscos (RR), estimada por regressão de Poisson, foi utilizada para medir a associação entre interação e a fase do estudo. A RR ajustada por polifarmácia foi também estimada por Poisson. Outra medida utilizada para comparar as interações

nas duas fases foi a taxa de incidência de eventos (interações totais e interações de gravidade maior) por 100 pacientes-dia. A razão das taxas de incidência e o intervalo de confiança de 95% foram calculados assumindo que o número de eventos por 100 pacientes-dia segue uma distribuição de Poisson (HASSELBLAD e MCCRORY, 1995).

Comparações das freqüências das demais variáveis nas duas fases do estudo (proporção de sexo, idade e tempo de internação) foram feitas por teste Qui-quadrado, teste T de Student e Teste de Wilcoxon, respectivamente para variáveis categóricas, contínuas com e sem distribuição normal.

4.5.5. Análise da qualidade de ajuste dos modelos

A adequação dos modelos de regressão logística ajustados foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow (LEMESHOW e HOSMER, 1982). Para verificar a adequação de ajuste dos modelos de Cox foi feita verificação das suposições do mesmo. A principal destas suposições consiste em assumir que os riscos para uma variável independente sejam constantemente proporcionais no decorrer do tempo (proporcionalidade de risco ao longo do tempo). Para efetuar essa avaliação, utilizou-se a análise do resíduo de Schönfeld, para cada uma das variáveis dos modelos ajustados e para o modelo como um todo (resíduo global).

Todas as informações foram armazenadas em banco de dados Microsoft Access® e analisados pelo pacote estatístico R para Windows® versão 2.6.2.

4.6. Considerações éticas

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da UFBA, onde recebeu parecer favorável (nº FR 125683 e parecer no Anexo C). Para garantir o sigilo das informações, foi criada uma senha para o banco de dados. Os pesquisadores que tiveram acesso aos dados assinaram um termo de comprometimento com o sigilo dos mesmos. Os participantes do estudo prospectivo (2ª fase) assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndice H).

5. RESULTADOS

5.1. Parte I – Consolidação dos bancos de dados

5.1.1. Digitação das prescrições

Foram digitadas 18.912 prescrições, sendo 15.814 da 1ª fase do estudo e 3.160 da 2ª fase do estudo. As prescrições analisadas foram aquelas que tinham pelo menos dois medicamentos (excluídos vitaminas, sais minerais, etc.) e que representavam risco de interação. Este não foi o caso de 300 registros que foram excluídos, restando 18.612 prescrições (15.514 da 1ª fase e 3.098 da 2ª fase) de 2.288 internações diferentes (1.851 internações da fase 1 e 437 da fase 2).

5.1.2. Associação das prescrições às AIH

As prescrições da 1ª fase foram associadas à AIH para estudo dos fatores associados a interações e dos desfechos hospitalares. No processo de pareamento interno, 44 internações foram agregadas, por trataram-se de continuação de internação de um mesmo paciente. Foram identificados 152 registros referentes a reinternações no período. Para maior parte das análises, exceto quando o desfecho analisado foi a reinternação, estas foram consideradas observações independentes.

5.1.3. Sistema de detecção de interações

A partir da fonte de informações sobre interações, foram digitadas 460 descrições de interações que correspondiam a 636 fármacos distintos. O banco de interações é capaz de reconhecer 4.007 pares de combinação inapropriada de fármacos. Esta base de conhecimentos foi utilizada tanto para o registro de interações da 1ª fase quanto para o monitoramento da 2ª fase do estudo.

5.2. Parte II – Análise descritiva e estudo dos fatores associados às IM

5.2.1. Análise descritiva

O conjunto das prescrições nas duas fases do estudo apresentou, em média, 5,9 medicamentos, com mínimo de dois e máximo de 20 itens por prescrição. O

histograma da Figura 8 apresenta a frequência das prescrições, de acordo com o número de medicamentos. O número médio de medicamentos por prescrição foi significativamente maior na fase 2 do que na fase 1 (respectivamente, 8,6 e 5,4, $p < 0,01$). Os fármacos mais comumente prescritos foram ranitidina, dipirona, captopril e cetoprofeno na fase 1 e dipirona, metoclopramida, omeprazol e cloreto de sódio na fase 2 (Tabela 1).

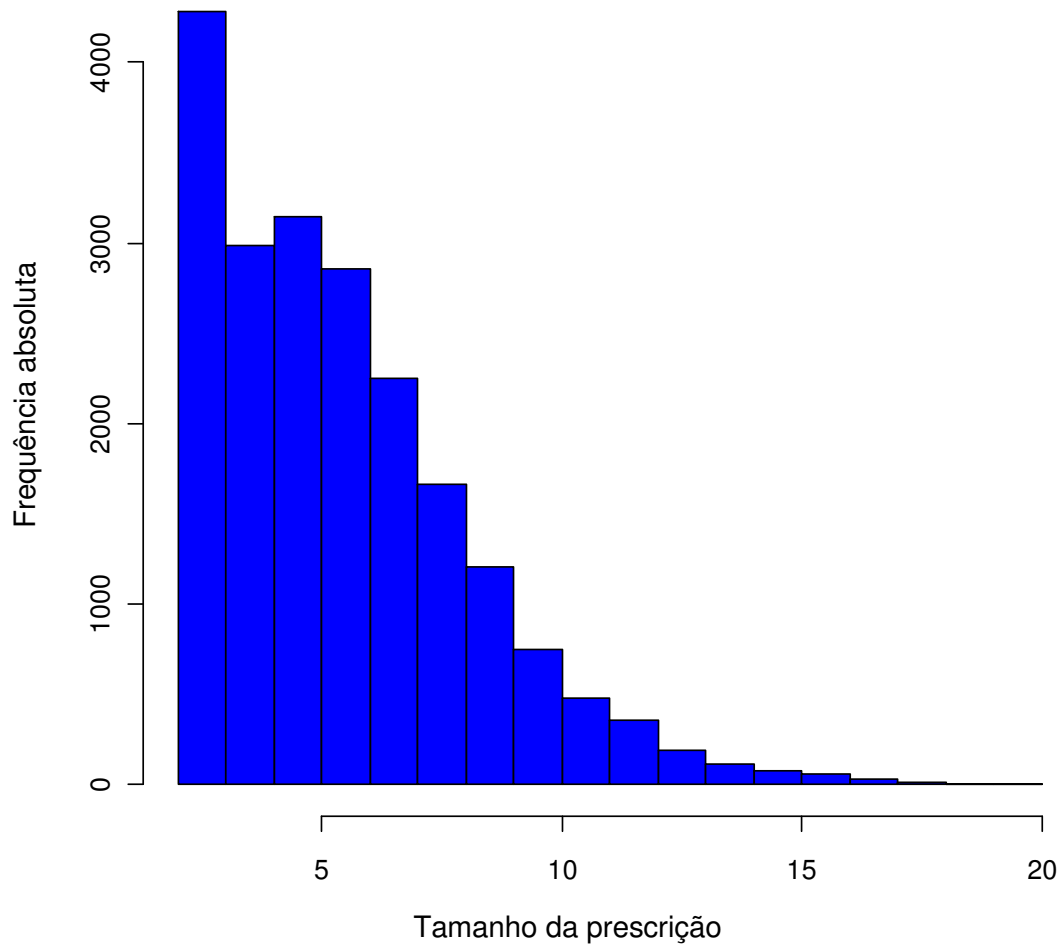


Figura 8 - Histograma da frequência das prescrições nas duas fases do estudo de acordo com a quantidade de fármacos, HGVC, 2007.

Tabela 1 - Frequência dos fármacos nas prescrições das duas fases do estudo, em termos absolutos e relativo (frequência do fármaco pelo total de prescrições), HGVC, 2007, 2009 e 2010.

Fármaco	Frequência					
	Fase 1			Fase 2 ¹		
	Ordem	N	%	Ordem	N	%
Ranitidina	1	7.245	46,7	5	1.180	38,1
Dipirona	2	6.593	42,5	1	2.491	80,4
Captopril	3	4.469	28,8	6	1.149	37,1
Cetoprofeno	4	4.078	26,3	9	835	27,0
Omeprazol	5	3.818	24,6	3	1.390	44,9
Metoclopramida	6	3.120	20,1	2	1.946	62,8
Fenitoína	7	2.655	17,1	14	541	17,5
Diazepan	8	2.489	16,0	20	351	11,3
Cefalotina	9	2.408	15,5	-	-	-
Ciprofloxacino	10	2.393	15,4	16	497	16,0
Metronidazol	11	2.290	14,8	19	365	11,8
Cloreto de potássio	12	2.205	14,2	8	838	27,0
Furosemida	13	2.089	13,5	-	-	-
Ceftriaxona	14	1.788	11,5	-	-	-
Tramadol	15	1.653	10,7	7	968	31,2
Paracetamol	16	1.610	10,4	12	639	20,6
Cloreto de sódio	17	1.465	9,4	4	1.346	43,4
Insulina humana	18	1.451	9,4	13	648	20,9
Heparina sódica	19	1.410	9,1	11	692	22,3
Codeína	20	1.360	8,8	17	399	12,9

¹ Não incluídos: enoxaparina sódica – 829 ocorrências e cloreto de cálcio – 504 e ácido acetilsalicílico – 372, respectivamente, o 10º, 15º e o 18º fármacos mais prescritos.

Foram identificadas 7.480 interações medicamentosas potenciais nas duas fases do estudo (6.105 na 1ª e 1.375 na 2ª fase), resultando em uma média de 3,3 eventos por internação (2.288 internações no total) e 40 eventos a cada 100 prescrições (de um total de 18.612 prescrições). De todas as interações, 1.986 foram consideradas de gravidade maior, o que corresponde a 27% dos eventos detectados. Quanto ao nível de evidência (ou documentação), 19% das interações detectadas foram classificadas como estabelecida. A Tabela 2 apresenta essas distribuições. As interações de mecanismo farmacocinético corresponderam a 67% de todas as interações detectadas. Quanto às recomendações de conduta, 76% das ocorrências incluíam entre a recomendação ajuste de dose; 87% o monitoramento das

concentrações séricas de um ou ambos os fármacos envolvidos na interação e para 38% delas a recomendação era que a associação deveria ser evitada. Os fármacos mais envolvidos em IM foram digoxina, fenitoína, espironolactona, furosemida e amicacina na 1ª etapa do estudo e ácido acetilsalicílico, amicacina, fenitoína, insulina humana e digoxina na 2ª etapa (Tabela 3). A Tabela 4 apresenta os dez pares de interação mais frequentes nas duas fases do estudo, seu efeito potencial e a classificação segundo gravidade e evidência.

Tabela 2 – Frequências absoluta e relativa de interações medicamentosas nas 2 fases do estudo, de acordo com a gravidade e o nível de evidência, HGVC, 2007, 2009 e 2010.

Gravidade	Nível de evidência			
	Estabelecida	Provável	Suspeita	Total
Fase 1				
Maior	40 (2%)	1.119 (62%)	648 (36%)	1.807 (30%)
Moderada	1.069 (25%)	1.319 (31%)	1.910 (44%)	4.298 (70%)
Total	1.109 (18%)	2.438 (40%)	2.558 (42%)	6.105 (100%)
Fase 2				
Maior	17 (10%)	76 (42%)	86 (48%)	179 (13%)
Moderada	275 (23%)	495 (41%)	426 (36%)	1.196 (87%)
Total	292 (21%)	571 (42%)	512 (37%)	1.375 (100%)

Tabela 3 – Frequência dos fármacos mais envolvidos em interações medicamentosas nas duas fases do estudo em termos absolutos e por prescrição, HGVC, 2007, 2009 e 2010.

Fármaco	Frequência					
	Fase 1			Fase 2 ¹		
	Ordem	N	Freq. (1000)	Ordem	N	Freq. (1000)
Digoxina	1	1.534	98,9	5	142	42,9
Fenitoína	2	1.082	69,7	3	216	64,3
Espironolactona	3	1.045	67,4	12	88	26,2
Furosemida	4	810	52,2	13	85	25,6
Amicacina	5	619	39,9	2	235	70,6
Dexametasona	6	581	37,5	7	141	42,0
Captopril	7	577	37,2	15	60	17,9
Gentamicina	8	456	29,4	-	-	
Cefalotina	9	446	28,7	9	104	31,3
Cetoprofeno	10	410	26,4	8	125	37,5
Ciprofloxacino	11	408	26,3	19	39	14,9
Rifampicina	12	396	25,5	-	-	
Amitriptilina	13	303	19,5	-	-	
Ácido acetilsalicílico	14	270	17,4	1	290	86,9
Insulina humana	15	254	16,4	4	156	46,7
Aminofilina	16	245	15,8	-	-	
Isoniazida	17	242	15,6	-	-	
Propranolol	18	214	13,8	-	-	
Metoclopramida	19	203	13,1	16	56	17,0
Sulfato ferroso	20	186	12,0	-	-	

¹Não incluídos: heparina sódica – 142 ocorrências, omeprazol – 97, cilostazol – 95, fluconazol – 78, hidrocortisona – 44, hidroclorotiazida – 41, fenobarbital – 37, respectivamente o 6º, 10º, 11º, 14º, 17º, 18º e 20º fármacos mais envolvidos em interações na fase 2.

Tabela 4 - As dez interações medicamentosas mais comuns encontradas nas duas fases do estudo e suas consequências potenciais, HGVC, 2007.

Interação Medicamentosa (n)	Efeito Adverso Potencial	Gravidade	Evidência
Furosemida e Digoxina (786)	Arritmia cardíaca	Maior	Provável
Dexametasona e Fenitoína (715)	Diminuição dos efeitos de ambos os fármacos	Moderada	Estabelecida
Espironolactona e Captopril (651)	Alteração da concentração sérica de potássio	Maior	Suspeita
Digoxina e Espironolactona (511)	Aumento dos níveis séricos de digoxina	Moderada	Suspeita
Amicacina e Cetoprofeno (417)	Aumento das concentrações de amicacina	Moderada	Suspeita
Amicacina e Cefalotina (341)	Aumento de risco de nefrotoxicidade	Moderada	Suspeita
Ácido acetilsalicílico e insulina (300)	Hipoglicemia	Moderada	Provável
Digoxina e metoclopramida (262)	Diminuição das concentrações plasmáticas de digoxina	Moderada	Provável
Fenitoína e Amitriptilina (260)	Aumento dos níveis séricos da fenitoína	Moderada	Provável
Isoniazida e Rifampicina (249)	Aumento de risco de hepatotoxicidade	Maior	Provável

5.2.2. Fatores associados às IM

Para este estudo foram consideradas as internações da 1ª fase, compreendendo 1.851 registros e 15.514 prescrições.

Os pacientes desta fase apresentaram média de idade de 52,7±20,9 anos (variando de 18 a 99 anos). A proporção de homens na população foi maior, 57,0%. A mediana do tempo de internação foi de oito dias, variando de 2 a 89 dias, e o gasto médio das internações foi de R\$ 783,32 ou U\$ 401,70. Os grupos de diagnósticos mais comuns estão apresentados na Tabela 5. Ainda em relação às internações, 234 tinham registros de passagem pela UTI e 302 resultaram em óbito. A especialidade se distribuiu da seguinte forma: 1.472 internações na clínica médica e 379 internações na cirurgia.

Tabela 5 - Frequência dos grupos de diagnósticos mais comuns dentre as internações estudadas e aquelas excluídas pela ausência de informação sobre prescrição.

Descrição	Frequência (%)
Lesões, envenenamentos e causas externas	329 (17,8)
Aparelho circulatório (menos veias e linfáticos)	324 (17,5)
Doenças e infecções respiratórias	245 (13,2)
Doenças do sistema nervoso	233 (12,6)
Neoplasias	154 (8,3)
Doenças infecciosas e parasitárias	150 (8,1)
Doenças do aparelho digestivo	101 (5,5)

Investigaram-se os fatores associados à ocorrência de IM tendo a internação como unidade de análise. Esta análise considerou dois momentos distintos: a ocorrência de interações na admissão (analisando-se a primeira prescrição do paciente) e na alta (analisando-se a última prescrição do paciente). A razão de chances, determinada por regressão logística univariada, e os respectivos intervalos de confiança a 95% (IC95%) para as duas situações são apresentados nas Tabela 6 e Tabela 7.

A proporção de interação no momento da admissão não apresentou diferença em relação ao sexo dos pacientes ou à idade. Os fatores associados à IM foram: CDS, tempo de internação e polifarmácia. A variável grupo de diagnóstico, não representada nas Tabela 6 e Tabela 7, não apresentou associação com interação. Todas as variáveis que apresentaram associação com interação medicamentosa foram incluídas no modelo de regressão logística múltipla. Os resultados são apresentados na Tabela 6. Após ajuste do modelo, restaram significativas as variáveis CDS e polifarmácia.

Tabela 6 – Análise univariada e múltipla dos fatores associados à interação medicamentosa na admissão, HGVC, 2007.

Variável	N (%)		Não Ajustado		Ajustado	
	Interação		RC (95% CI)	P valor	RC (95% CI)	P valor
	Sim	Não				
Sexo						
Feminino	154 (40)	630 (44)	1,00	-		
Masculino	228 (60)	814 (56)	1,15 (0,91-1,45)	0,23	#	#
Idade (anos)						
< 60	222 (58)	877 (61)	1,00	-		
≥ 60	160 (42)	567 (39)	1,11 (0,88-1,40)	0,37	#	#
CDS						
1º quintil	46 (12)	372 (26)	1,00	-	-	-
2º quintil	48 (13)	265 (18)	1,46 (0,95-2,26)	0,09	1,30 (0,83-2,04)	0,25
3º quintil	92 (24)	271 (19)	2,75 (1,88-4,08)	<0,01	2,19 (1,47-3,29)	<0,01
4º quintil	102 (27)	264 (18)	3,17 (2,18-4,67)	<0,01	2,10 (1,42-3,15)	<0,01
5º quintil	94 (25)	272 (19)	2,81 (1,92-4,16)	<0,01	1,69 (1,14-2,54)	0,01
Polifarmácia						
Não	72 (19)	770 (53)	1,00	-		-
Sim	310 (81)	674 (47)	5,08 (3,87-6,74)	<0,01	4,41 (3,33-5,90)	<0,01
Especialidade						
Clínica	311 (81)	1.138 (79)	1,00	-		
Cirurgia	71 (19)	306 (21)	0,86 (0,64-1,14)	0,31	#	#
Passagem UTI						
Não	336 (88)	1.257 (87)	1,00	-		
Sim	46 (12)	186 (13)	0,94 (0,66-1,31)	0,72	#	#
Tempo de internação em dias	13,0*	11,8*	1,01 (1,00-1,02)	0,09	#	#

* Média do tempo de internação

Não calculado, por não apresentar significância estatística na análise univariada

As variáveis associadas à interação na alta foram semelhantes àquelas associadas com interação na primeira prescrição, à exceção da variável especialidade. Os resultados são mostrados na Tabela 7. A variável grupo de diagnóstico não apresentou associação com interação.

Tabela 7 - Análise univariada e múltipla dos fatores associados à interação medicamentosa potencial no momento da alta, HGVC, 2007.

Variável	N (%)		Não Ajustado		Ajustado	
	Interação		RC Ratio (95% CI)	P valor	RC Ratio (95% CI)	P valor
Sim	Não					
Sexo						
Feminino	174 (41)	608 (43)	1,00	-		
Masculino	246 (59)	800 (57)	1,07 (0,86-1,34)	0,52	#	#
Idade (anos)						
< 60	226 (54)	871 (62)	1,00	-		
≥ 60	194 (46)	537 (38)	1,39 (1,12-1,73)	<0,01	#	#
CDS						
1º quintil	40 (10)	379 (30)	1,00	-	-	-
2º quintil	41 (10)	272 (19)	1,43 (0,90-2,27)	0,13	1,12 (0,70-1,81)	0,64
3º quintil	97 (23)	267 (19)	3,44 (2,32-5,18)	<0,01	2,48 (1,64-3,80)	<0,01
4º quintil	125 (30)	241 (17)	4,91 (3,35-7,34)	<0,01	3,04 (2,02-4,65)	<0,01
5º quintil	117 (28)	249 (18)	4,45 (3,03-6,66)	<0,01	2,46 (1,63-3,77)	<0,01
Polifarmácia						
Não	81 (19)	735 (52)	1,00	-		-
Sim	339 (81)	673 (48)	4,57 (3,53-5,98)	<0,01	3,70 (2,82-4,90)	<0,01
Especialidade						
Clínica	361 (86)	1094 (78)	1,00	-	-	-
Cirurgia	59 (14)	314 (22)	0,57 (0,42-0,77)	<0,01	0,72 (0,52-0,99)	0,05
Passagem UTI						
Não	373 (89)	1.228 (87)	1,00			
Sim	47 (11)	179 (13)	0,84 (0,61-1,21)	0,40	#	#
Tempo de internação em dias	12,5*	11,9*	1,00 (0,99-1,01)	0,35	#	#

* Média do tempo de internação

Não calculado, por não apresentar significância estatística na análise univariada

Foi realizada análise da relação entre tamanho da prescrição e ocorrência de interações, tendo a prescrição como unidade de análise. Para isso, calculou-se a frequência de interações medicamentosas potenciais em cada tamanho diferente de prescrição. O índice de correlação linear entre a frequência de interações e o logaritmo do tamanho da prescrição foi de 0,91. O gráfico de dispersão da Figura 9 mostra esta relação. A associação entre as duas variáveis foi significativa ($P < 0,01$) e

o parâmetro retornado pela regressão indica que cada incremento de um fármaco na prescrição aumenta em três vezes a frequência de interações na prescrição.

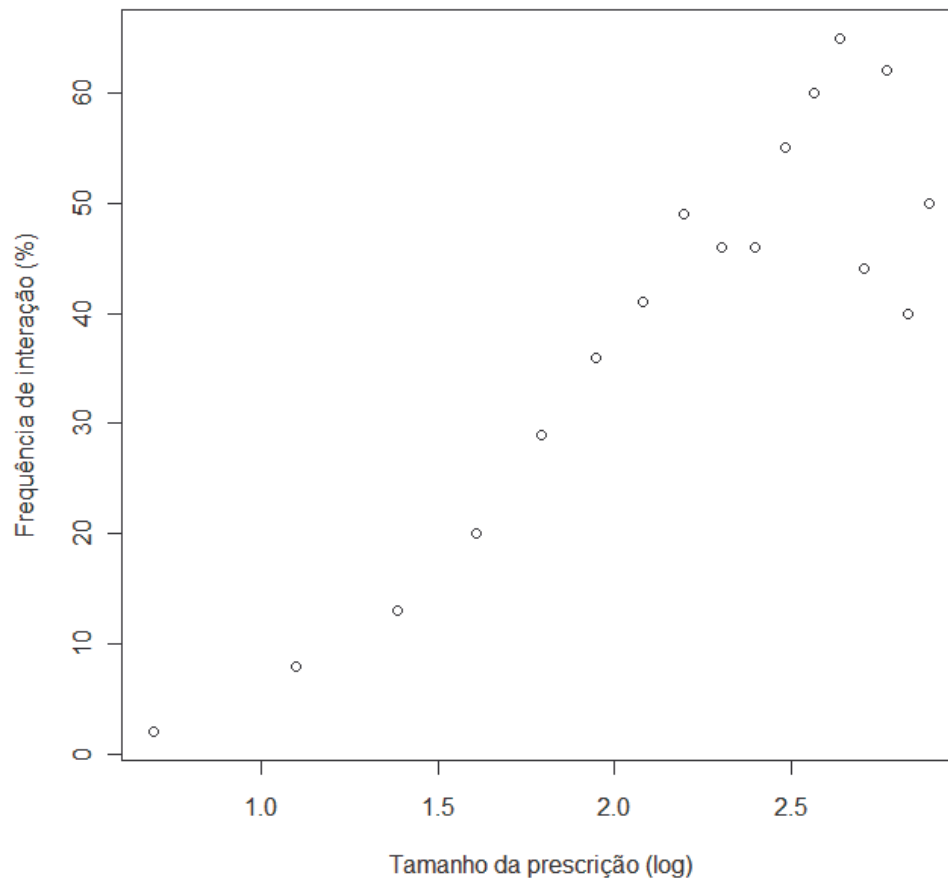


Figura 9 - Relação entre a frequência de interações medicamentosas e o tamanho da prescrição (número de fármacos)

5.3. Parte III - Estudo da associação dos desfechos com interações medicamentosas

5.3.1. Óbitos e interações medicamentosas

A análise univariada indicou que nem a interação na primeira prescrição (OR = 0,95 e IC95% 0,70-1,28), nem interação na última prescrição (OR = 0,87 e IC95% 0,64-1,17) foi associada a óbito.

5.3.2. Tempo de internação

O tempo de internação foi avaliado como variável resposta para o estudo da influência da exposição à interação medicamentosa potencial na permanência hospitalar. Taxas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier. A mediana do tempo de internação, calculada pela curva de sobrevida global, foi de oito dias (Figura 10). A curva de sobrevida para pacientes expostos à interação foi superior à curva para pacientes não expostos (Figura 11). Neste caso, como o evento na análise é a alta hospitalar, o termo sobrevida refere-se a pacientes que permaneceram no hospital (isto é, aqueles que “sobreviveram” por mais tempo à alta). Assim, quanto maior a área sobre a curva de sobrevida, pior é o desfecho, pois significa maior tempo de permanência no hospital. A mediana do tempo de internação para pacientes com pelo menos uma interação no curso da internação foi o dobro daquela observada para pacientes sem interação (12 e 6 dias, respectivamente – $p < 0,01$).

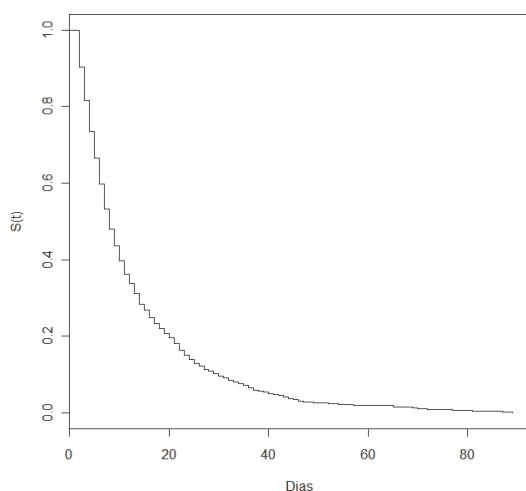


Figura 10 – Curva de sobrevida para tempo de internação de pacientes do HGVC no ano de 2007

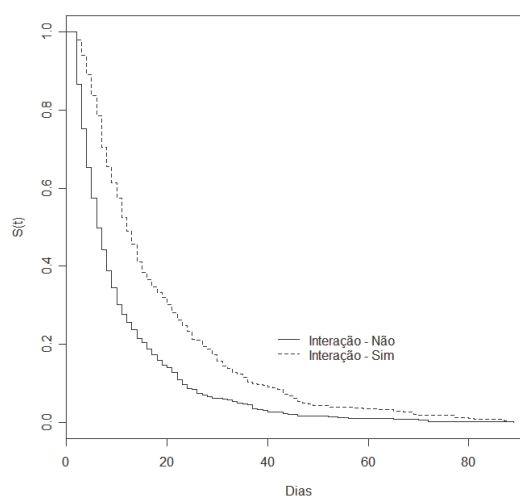


Figura 11 – Curva de sobrevida para tempo de internação de pacientes com e sem interação, HGVC, 2007.

Para o ajuste de modelos de riscos proporcionais de Cox, as covariáveis interação e polifarmácia foram tratadas como tempo-dependente. As demais variáveis consideradas no modelo múltiplo foram: sexo, idade, CDS (agrupado em quintis), grupo diagnóstico, especialidade, custo diário da internação e polifarmácia. A RR estimada para a variável interação medicamentosa, controlada por polifarmácia,

CDS, idade e custo diário foi de 0,66 (IC95% 0,54-0,85), conforme pode ser visto na Tabela 8. Neste caso, valores de RR menores do que 1 representam menor risco de alta e, conseqüentemente, pior desfecho. Assim, mantendo todas as demais variáveis constantes, pacientes expostos a interações medicamentosas possuem probabilidade 34% menor de ter alta quando comparados aos pacientes não expostos à interação.

Tabela 8 - Análise múltipla dos fatores associados ao tempo de internação, HGVC, 2007.

Variável	RR	IC 95%	Valor p	R ²
Interação	0,66	0,52-0,82	<0,01	
Idade	1,00	0,99-1,00	0,02	
Polifarmácia (Sim)	0,41	0,36-0,48	<0,01	
CDS				
1º quintil	-	-	-	
2º quintil	0,77	0,67-0,87	<0,01	
3º quintil	0,66	0,56-0,77	<0,01	
4º quintil	0,63	0,53-0,74	<0,01	
5º quintil	0,47	0,38-0,59	<0,01	
Custo médio	1,02	1,01-1,02	<0,01	
Modelo				0,13

* Razão de riscos

O diagnóstico do modelo ajustado por meio de testes e análise gráfica, tendo por base o resíduo de Schönfeld, não indicou violação importante do princípio da suposição da proporcionalidade das taxas de risco, o que sugere que efeito das covariáveis é independente do tempo.

5.3.3. Tempo em UTI

O desfecho foi estudado para aquelas internações cujos pacientes permaneceram em UTI por mais de 24 horas. Ao todo, 234 internações com passagem pela UTI foram identificadas (158 homens e 76 mulheres). A análise de interações considerou somente as prescrições do período da UTI. Dos 234 pacientes analisados, 130 (56%) apresentaram pelo menos uma interação medicamentosa no tempo em que permaneceram na UTI; a frequência de interações por prescrição foi de 22%. A mediana do tempo de permanência na UTI, estimada pelo método de Kaplan-Meier,

foi de nove dias (Figura 12). A curva de sobrevida para pacientes expostos à interação foi superior à curva para pacientes não expostos (Figura 13); a mediana para os primeiros foi de onze dias e para os não-expostos de seis dias ($p = 0,001$).

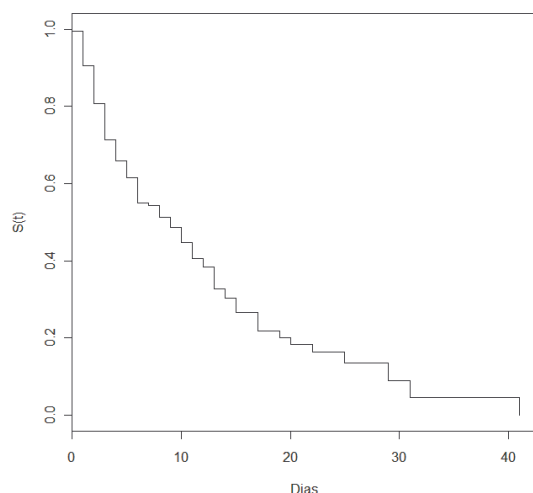


Figura 12 – Curva de sobrevida para tempo de internação em UTI de pacientes do HGVC no ano de 2007

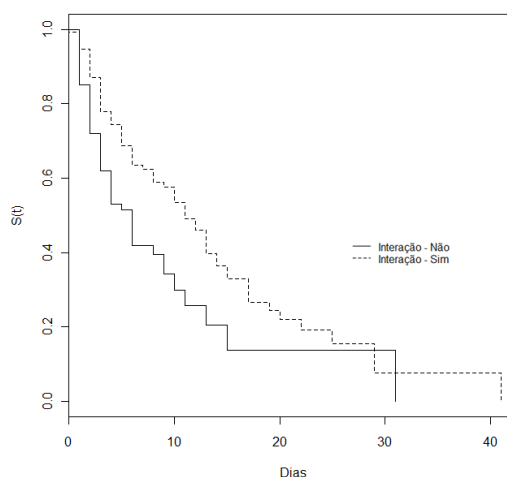


Figura 13 – Curva de sobrevida para tempo de internação em UTI de pacientes com e sem interação, HGVC, 2007.

O ajuste do modelo múltiplo indicou que a taxa de risco para interação medicamentosa, controlada por custo médio e CDS, foi de 0,45 (0,30-0,68), conforme mostrado na Tabela 9. Mantendo todas as demais variáveis constantes, pacientes expostos a interações durante a permanência na UTI possuem 0,45 vezes ou 55% menos risco, em média, de internação de menor duração em UTI.

Tabela 9 - Análise múltipla dos fatores associados ao tempo de internação na UTI, HGVC, 2007.

Variável	RR	IC 95%	Valor p	R ²
Interação	0,45	0,30-0,68	<0,01	
CDS				
1º quintil	-	-	-	
2º quintil	0,72	0,41-1,14	0,23	
3º quintil	1,25	0,72-2,18	0,41	
4º quintil	0,47	0,26-0,85	0,01	
5º quintil	0,30	0,16-0,54	<0,01	
Custo médio	0,98	0,98-0,99	<0,01	
Modelo				0,36

* Razão de riscos

O diagnóstico do modelo ajustado não indicou violação da suposição da proporcionalidade das taxas de risco.

5.3.4. Reinternação

Para o estudo deste desfecho os pacientes foram divididos em dois grupos: com e sem reinternação no período. Além dos critérios gerais de seleção, foram excluídas as internações que resultaram em óbito e internações subsequentes de um mesmo paciente. Foram analisados os dados de 1.452 pacientes. A frequência de pacientes com reinternação foi de 7%, ou 100 registros. A regressão logística univariada indicou que as características associadas à reinternação foram: sexo, idade, CDS, especialidade, polifarmácia e interação na última prescrição antes da alta. Na análise logística múltipla, apenas CDS, sexo e interação foram associados à reinternação. O OR ajustado para interação nesta análise foi de 1,95 ($p < 0,01$), como pode ser visto na Tabela 10. Estes resultados indicam que a chance de reinternação foi 1,95 vezes maior entre aqueles que tiveram IM em suas prescrições.

Tabela 10 - Análise múltipla dos fatores associados à reinternação, HGVC, 2007.

Variável	OR	IC 95%	Valor p	AIC
Interação	1,95	1,25-3,05	<0,01	
CDS				
1º quintil	-	-	-	
2º quintil	2,31	1,03-5,32	0,04	
3º quintil	1,56	0,71-3,55	0,27	
4º quintil	3,39	1,68-7,33	<0,01	
5º quintil	2,60	1,25-5,73	0,01	
Sexo (ref. Masc.)	1,59	1,05-2,40	0,03	
Modelo				705,92

* Razão chances

5.4. Parte IV - Estudo do impacto da implantação de uma estratégia de monitoramento de interações medicamentosas

Análise por prescrição

A frequência de prescrição com pelo menos uma interação foi de 24% na 1ª fase e de 29% na 2ª fase ($p < 0,01$). Prescrições com interação apresentaram chance 1,26 vezes maior de fazer parte da 2ª etapa do estudo (IC95% 1,15-1,37). Na análise múltipla, quando se ajustou pela variável polifarmácia, a razão de chances estimada por Mantel-Haenszel foi de 0,88 (IC95% 0,80-0,96). As prescrições com pelo menos uma interação de gravidade maior foram mais frequentes na 1ª fase, 9% contra 5% na 2ª fase ($p < 0,01$). Neste caso, o OR bruto estimado foi de 0,54 (IC95% 0,45-0,64) e o OR ajustado por polifarmácia foi de 0,40 (IC95% 0,34-0,48).

Análise por paciente

Comparou-se a frequência de interações no momento de admissão e da alta das internações dos pacientes nas duas fases do estudo. Para a análise de interação na admissão, 2.148 internações (1.826 da fase 1 e 322 da fase 2) foram consideradas. Este número é menor que o total de internações identificadas no estudo (2.288) porque 140 internações apresentaram menos de dois medicamentos na 1ª prescrição. Para a análise de interação na alta, 2.146 internações foram estudadas (1.828 da 1ª fase e 318 da 2ª). Novamente, o número difere-se do total de internações identificadas porque 142 internações apresentaram menos de dois medicamentos na última prescrição antes da alta (Tabela 11).

Na fase 1, a mediana do tempo de internação foi de 8 dias, contra 14 na fase 2; esta diferença foi estatisticamente significativa. Os pacientes das internações nas duas fases do estudo diferiram-se quanto ao sexo, com uma proporção maior de mulheres na fase 1, mas foram semelhantes quanto à idade média (Tabela 11).

Analisando-se o momento da admissão, pacientes de 404 internações (22%) da fase 1 foram expostos a interação potencial contra 93 pacientes, ou 29%, da fase 2 ($p = 0,01$ – Tabela 11). O risco de interação potencial foi maior no momento da admissão

para pacientes da fase 2 do estudo (RR = 1,30 e IC95% 1,04-1,63). Considerando a presença da variável polifarmácia, não houve diferença na RR ajustada (1,03 e IC95% 0,82-1,29).

Analisando-se o momento da alta, a proporção de pacientes expostos à interação medicamentosa foi praticamente igual nas duas fases do estudo (23% e 25%, respectivamente – Tabela 11). Não houve diferença no risco de interação no momento da alta para as duas fases do estudo (RR = 1,06 e IC95% 0,82-1,34), nem quando ajustado por polifarmácia (RR = 0,89 e IC95% 0,70-1,13).

Tabela 11 – Características dos pacientes, das internações e incidência de interações nas duas fases do estudo, HGVC, 2007, 2009 e 2010.

Característica	Fase 1	Fase 2	P valor
Número de internações	1.851	437	-
Número de internações analisadas para o momento da admissão	1.826	322	-
Número de internações analisadas para o momento de alta	1.828	318	-
Pacientes-dia	22.346	6.353	
Mediana de tempo internação	8	14	<0,01 ¹
Proporção de sexo (% Mulheres)	43	36	0,01 ²
Idade média	52,7	52,1	0,63 ³
Pacientes em polifarmácia no momento da admissão (%)	984 (54%)	246 (76%)	< 0,01 ²
Pacientes em polifarmácia no momento da alta (%)	1012 (55%)	231 (72%)	< 0,01 ²
Pacientes com interação no momento da admissão (%)	404 (22%)	93 (29%)	< 0,01 ²
Pacientes com interação no momento da alta (%)	429 (23%)	79 (25%)	0,65 ²

¹Teste de Wilcoxon

²Qui-quadrado de Pearson

³Teste T de Student

Adicionalmente, calculou-se a taxa de incidência de eventos nas duas fases do estudo e para este cálculo considerou-se apenas os pacientes com admissão e alta dentro do período de observação, isto é, de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro

do mesmo ano, para a 1ª fase do estudo e de 1º de dezembro de 2009 a 31 de março de 2010, para a 2ª fase do estudo. Assim, foram analisados os dados dos 1.851 pacientes da fase 1 e 326 pacientes da fase 2. Durante o período total do estudo houve 6.837 interações medicamentosas potenciais em 28.699 pacientes-dia, com taxa de 23,8 por 100 pacientes-dia (IC 95% 23,3-24,4). Os detalhes são mostrados na Tabela 12. Após a implantação do sistema de monitoramento, a redução na taxa de interações foi de 53% (Razão da taxa de incidências = 0,47; IC95% 0,43-0,50). A redução da taxa de interações de gravidade maior foi mais acentuada, 65% (Razão da taxa de incidências = 0,25; IC95% 0,21-0,30).

Tabela 12- Taxas de incidência e razão das taxas de interações medicamentosas potenciais nas duas fases do estudo, HGVC, 2007, 2009 e 2010.

Medida	Taxa de incidência ¹		Razão das taxas de incidência (IC95%)
	Fase 1	Fase 2	
Interações totais	27,0 (26,3-27,7)	12,6 (11,7-13,5)	0,47 (0,43-0,50)
Interações de gravidade maior	8,1 (7,7-8,4)	2,0 (1,7-2,4)	0,25 (0,20-0,29)

¹Taxa de incidência por 100 pacientes/dia

6.1. Aspectos metodológicos do estudo

6.1.1. O uso da base SIH/SUS em estudos de farmacoepidemiologia

Este trabalho apresenta os resultados de estudo que utilizou a base de dados do SIH/SUS para investigar fatores associados a interações medicamentosas potenciais em hospital. Para isso, foi preciso associar registros de prescrição à AIH, unidade de observação do SIH/SUS. Em alguns países, o uso de bases administrativas para estudo de farmacoepidemiologia é muito comum. As vantagens destas fontes de informação incluem a possibilidade de estudar eventos raros ou de avaliar medidas de efetividade, a disponibilidade e o baixo custo associados ao levantamento de dados (SCHNEEWEISS e AVORN, 2005). Em alguns casos a informação completa sobre o paciente (dados clínicos, de prescrição e de exames laboratoriais) não está disponível em uma só fonte. Nesses casos, a alternativa é usar a técnica de *record linkage* (relacionamento de dados), que consiste em combinar em um único banco de dados as informações parciais existentes em bases de dados originalmente separadas. Esse processo é simplificado se existe um campo unívoco que identifica cada registro nas bases isoladas, como, por exemplo, um número de identificação único ou vários campos que, juntos, permitam identificar os registros de um mesmo indivíduo; o relacionamento nesses casos é determinístico. Por outro lado, quando o identificador único não está disponível, deve-se lançar mão do relacionamento probabilístico. Em situações como essa, utilizam-se informações menos específicas para calcular a probabilidade de que dois registros das bases isoladas correspondem a um mesmo indivíduo (MACHADO, 2004).

A técnica de *record linkage* probabilístico foi utilizada neste trabalho com um outro propósito: identificar em uma mesma base grupos de registros de um mesmo indivíduo, no caso, continuação de internações ou reinternações no período. Como em toda estratégia de relacionamento probabilístico, pode ocorrer erros de associação e perdas de dados. Durante o pareamento os registros foram “bloqueados” de forma que se compararam apenas os registros que coincidiam data de alta e de admissão (isto é, a AIH subsequente, candidata à agregação, deveria ter data de admissão igual à data de alta da AIH anterior). A blocagem é muito útil ao processo

de pareamento, pois diminui o custo computacional de comparações; em uma base com 1.000 registros, por exemplo, o número de comparações que devem ser feitas, sem a blocagem, é igual a 1.000.000. A criação de blocos reduz as comparações dos registros dentro do bloco, mas acarreta perdas de associação quando dois registros de mesma internação não estão no mesmo bloco. Tais perdas podem explicar, ainda que parcialmente, diferenças na mediana do tempo de internação nas duas fases do estudo (ver adiante).

No Brasil, o uso de bases administrativas para estudo de utilização de medicamentos é raro. Há relato de trabalhos que utilizaram o SIH/SUS e a base do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS) para estudos farmacoepidemiológicos (NEGREIROS, 2006; ROZENFELD, 2007; GUERRA-JÚNIOR *et al.*, 2010; GUERRA JUNIOR *et al.*, 2010). Tais estudos destacaram uma importante lacuna nos registros do Sistema de Informação Hospitalar, qual seja, dados sobre medicamentos prescritos e administrados no curso da internação. A falta de informação sobre medicamentos limita a utilização da base SIH/SUS para estudos de utilização de medicamentos e de farmacoepidemiologia (NEGREIROS, 2006; ROZENFELD, 2007). Com o objetivo de comparar a efetividade de dois tipos distintos de terapia para pacientes com transplante renal, Guerra-Júnior *et al.* (2010), mapearam a base SIA/SUS para base SIH/SUS e demonstraram a viabilidade de utilização de tais fontes de informação para estudos farmacoepidemiológicos.

No presente trabalho, a forma de contornar a ausência de informação sobre medicamentos na AIH foi a utilização de uma fonte externa, o registro de prescrições armazenadas no setor de Farmácia Hospitalar. A associação manual de prescrições com os registros de AIH do Hospital permitiu a recuperação do histórico de utilização de medicamentos das internações que atendiam aos critérios do estudo. As internações para as quais não foi possível associar o histórico de prescrição não eram significativamente diferentes, em relação à idade ou o sexo dos pacientes, daquelas que puderam ser associadas e que, portanto, foram incluídas no estudo. Em trabalhos futuros, bases eletrônicas de prescrição poderão ser associadas a registros de AIH pela técnica de *record linkage*.

6.1.2. Medidas de ajuste de risco em estudos farmacoepidemiológicos

Desfechos utilizados para descrever a internação precisam ser ajustados pela gravidade do caso ou pelas condições inerentes do paciente (VAN MANEN *et al.*, 2003; NUTTALL, VAN DER MEULEN e EMBERTON, 2006). Quando se estuda populações em que a diversidade de perfis clínicos representa heterogeneidade de riscos para desfechos hospitalares, é preciso utilizar variáveis que controlem a influência da gravidade dos casos. O emprego de tais índices também se justifica pelo fato de que pacientes mais graves fazem uso de maior quantidade de medicamentos, o que aumenta a probabilidade de interações medicamentosas. A literatura apresenta vários métodos de ajuste de risco, a maior parte deles baseada na intensidade (número e gravidade) das doenças coexistentes (ou comorbidades). O Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) é um escore de gravidade amplamente utilizado em estudos clínicos, que emprega um sistema de pontuação capaz de calcular, a partir das comorbidades, a carga de morbidade do paciente (CHARLSON *et al.*, 1987; DEYO, CHERKIN e CIOL, 1992). Posteriormente, o índice foi adaptado para Classificação Internacional de Doenças, nona revisão (CID-9), onde os códigos poderiam ser usados para calcular o ICC por meio de registros de dados administrativos (MCGREGOR *et al.*, 2005). No ICC, cada doença tem um peso específico, definido por um painel de especialistas. Adaptado para situações em que se dispõe apenas do diagnóstico principal, a versão do ICC proposta por Ramiarina *et al.* (2008), mostrou desempenho satisfatório para ajuste de gravidade na base de dados do SIH/SUS, principalmente para a análise do custo de internação. O esquema de ajuste proposto por esses autores foi inicialmente empregado com o propósito de ajuste de risco no presente trabalho. Entretanto, foram notadas limitações no emprego deste índice para avaliar alguns dos desfechos e também para a análise dos fatores de interação. Uma dessas limitações deriva do fato de que a maior parte das AIH não possui informação sobre diagnóstico secundário. Essa limitação foi verificada não apenas nos registros utilizados neste trabalho, mas também em outros estudos (RAMIARINA *et al.*, 2008; MARTINS, 2010).

Alternativamente, outro método de ajuste foi empregado, o *Chronic Disease Score* - CDS (MALONE *et al.*, 1999). O CDS utiliza bases de prescrição para, indiretamente, estimar a presença de comorbidades. No presente trabalho, o CDS revelou-se mais

adequado que o ICC para o ajuste de gravidade na base AIH. O CDS foi associado à interação medicamentosa na primeira e última prescrição, sempre a partir do 3º quintil o que sugere que o número de comorbidades, medido pelo CDS, pode ser um fator independentemente associado às interações.

6.1.3. Detecção de interações e estratégia de monitoramento

Há evidência razoável na literatura que sistemas eletrônicos de suporte à decisão que são integrados ao processo de prescrição/dispensação de medicamentos podem reduzir erros e combinações indesejáveis entre medicamentos (BATES *et al.*, 1998; HALKIN *et al.*, 2001; TAMBLYN *et al.*, 2003) e de que médicos consideram tais sistemas úteis para a identificação de interações medicamentosas (BATES *et al.*, 1998; MAGNUS, RODGERS e AVERY, 2002). Para tal, é preciso que os sistemas sejam adequadamente desenvolvidos e incorporados às práticas dos profissionais e instituições aos quais se destinam para que não haja desperdício de recursos financeiros e diminuição da confiança em tecnologias da informação por parte dos usuários e gestores de sistemas de saúde.

O uso de sistemas de detecção de interação desenvolvido internamente às instituições é uma alternativa àqueles disponíveis comercialmente. Estes sistemas comerciais são, em geral, difíceis de encaixar na rotina de trabalho dos usuários potenciais, a menos que eles estejam acoplados a um sistema de prescrição e/ou dispensação. Bases comerciais têm ainda a desvantagem do custo com aquisição e manutenção, um problema particularmente relevante para instituições públicas. Adicionalmente, sistemas comerciais produzem um número grande de alertas, mesmo para interações sem importância clínica (PAYNE *et al.*, 2002; WEINGART *et al.*, 2003) e não são adaptáveis para as necessidades específicas dos profissionais (BATES *et al.*, 1998; MAGNUS, RODGERS e AVERY, 2002; WEINGART *et al.*, 2003). Especificamente, esse excesso de alertas cria o fenômeno denominado “*override*”, em que interações importantes são ignoradas pelos usuários do sistema, especialmente os prescritores. Dois estudos, um em ambiente hospitalar e outro em ambulatório, demonstraram que a taxa de *override* pode chegar a quase 90% (PAYNE *et al.*, 2002; WEINGART *et al.*, 2003). Sistemas próprios podem ser adaptados ao fluxo de trabalho das instituições, custam menos e a quantidade de

alertas pode ser ajustada às necessidades específicas. Por outro lado, o custo de desenvolvimento é alto (nem sempre em termos financeiros) e a preocupação em desenvolver ferramentas fáceis de usar fica em último plano, pois esses sistemas dificilmente passam a fase de protótipos e de avaliação acadêmica.

Diferente da maioria dos sistemas de detecção de interações descritos na literatura, que tem como alvo principal o prescritor e o ato da prescrição, o sistema apresentado neste trabalho foca-se no farmacêutico e no momento da dispensação. Farmacêuticos são uma barreira extra na prevenção de erros de prescrição e de interações medicamentosas potenciais, uma vez que têm oportunidade de rever as prescrições antes da dispensação (HAWKEY *et al.*, 1990; MONANE *et al.*, 1998). Parece lógico concluir, portanto, que sistemas de detecção de interação sejam ferramentas úteis para esses profissionais. Entretanto, para que essa estratégia funcione a contento é preciso que os farmacêuticos possam contatar os médicos antes da dispensação e que a justificativa da manutenção da prescrição seja registrada.

Para melhorar a comunicação entre médicos e farmacêuticos foram propostos fluxos de trabalho externos ao sistema, que deveriam ser implantados no hospital, e que incluíam rotinas de comunicação e registro de interações encontradas e das justificativas de manutenção da prescrição. Entretanto, muitas das sugestões não puderam ser adotadas devido à redução do número de farmacêuticos no hospital durante o período de intervenção, a indisponibilidade dos prescritores no momento da dispensação (grande parcela do corpo clínico é externa ao hospital o que tornava difícil a comunicação em tempo hábil), além da resistência de profissionais em registrar alterações ou manutenção de condutas. Este conjunto de situações alterou a forma de intervenção, que passou a ser feita em bloco: as ocorrências de interação eram impressas e as notificações aos prescritores eram feitas de duas a três vezes por semana. Nestas oportunidades, o farmacêutico comunicava verbalmente as ocorrências de interações e repassava a sugestão de conduta.

Características sócio-organizacionais do serviço de saúde, tais como o fluxo de trabalho, o perfil dos pacientes atendidos, a motivação da equipe, o suporte técnico ou a aceitação de novas tecnologias de informação na equipe, são aspectos que

influenciam o sucesso ou fracasso da adoção de sistemas de informação (AMMENWERTH *et al.*, 2003). Além dessas limitações institucionais, pesquisadores têm ressaltado a importância dos sistemas atenderem à expectativa dos seus usuários potenciais (BATES *et al.*, 2003). Embora o sistema empregado neste trabalho tenha sido construído de forma a atender às expectativas dos usuários, a integração entre desenvolvedores e usuários foi bastante limitada. Ademais, como o sistema foi desenhado para uso de farmacêuticos, médicos e enfermeiros não foram incluídos na etapa de levantamento de requisitos do sistema, o que pode ter aumentado a percepção destes profissionais de que a intervenção era algo externo à instituição, resultando nas resistências aqui relatadas.

Em sua revisão sobre requerimentos para a implantação bem sucedida de sistemas de detecção de interações medicamentosas, Bergk *et al.* (2004) relataram que quase 90% dos clínicos gerais de uma amostra estudada consideraram que a interação medicamentosa é um fator de risco relevante em prescrições, relataram estar abertos à utilização de novas tecnologias de informação, sobretudo os mais jovens, mas consideraram que as fontes de informação sobre o tema possuem lacunas importantes, como a ausência de alternativas terapêuticas para os pares de interação. Indermitte *et al.* (2007) descreveram a mesma insatisfação entre farmacêuticos usuários de sistemas de detecção de interação: além da ausência de alternativas terapêuticas, a maior parte dos sistemas não possui recomendações explícitas para o ajuste das doses. Essas reclamações foram percebidas no presente estudo: quando confrontados com um problema de interação potencial em suas prescrições, os médicos apontavam a inexistência de alternativas terapêuticas para a manutenção das prescrições nas condutas recomendadas. Embora a referência utilizada para a construção da base de conhecimentos em interações seja uma das mais amplamente empregadas como fonte de consulta sobre interações medicamentosas (VITRY, 2007), percebe-se que somente em poucos casos há indicação de medicamento alternativo ou de como a dose deve ser alterada. Na maioria das vezes, a conduta mostra apenas a necessidade de alterar a terapia, se necessário, ou ajustar a dose de um ou ambos os fármacos. Hansten *et al.* (2001) notaram que as condutas sugeridas pelas fontes de informação são frequentemente inadequadas e que estas deveriam ser consideradas no esquema de classificação de interações potenciais.

6.2. Análise de interações no hospital

No grupo de internações e prescrições estudadas, foram identificadas 7.480 interações medicamentosas potenciais, o que representa uma média de 3,2 eventos por internação e 40 eventos a cada 100 prescrições. Esses números são preocupantes, já que quase 30% dos eventos identificados foram considerados de gravidade maior e aproximadamente 20% têm forte evidência na literatura. Embora não tenham sido medidos neste estudo, os possíveis impactos negativos para os pacientes expostos a interações aumentam a importância desses números (JANKEL, MCMILLAN e MARTIN, 1994; EGGER, DREWE e SCHLIENGER, 2003; JUURLINK *et al.*, 2003).

Os achados desse trabalho são similares a outras investigações que avaliaram interações medicamentosas potenciais em prescrições, tanto no Brasil como em outros países. O estudo de Cruciol-Souza e Thomson (2006a), conduzido em uma amostra de prescrições de pacientes internados em um hospital universitário do interior do Paraná, encontrou uma frequência de cerca de 50% de interações potenciais. O número maior de interações pode ser atribuído ao fato de que os autores consideraram todas as interações e não somente aquelas classificadas como clinicamente relevantes. Tal fato torna difícil a comparação direta com os resultados deste estudo.

Há similaridade também com outros estudos quando se considera o paciente como unidade de análise. Vonbach *et al.* (2008) estudaram a prevalência de interações medicamentosas potenciais durante a permanência em hospital e encontraram frequência de 56% de pacientes com pelo menos uma interação. Novamente, diferenças nos métodos utilizados para classificar interações medicamentosas tornam difícil a comparação direta com os resultados deste estudo. Outros estudos investigaram a ocorrência de interações medicamentosas em populações específicas, de pacientes idosos (JUURLINK *et al.*, 2003; EGGER *et al.*, 2007), ou pacientes de clínicas específicas, da psiquiatria (MARCOLIN, CANTARELLI e GARCIA-JÚNIOR, 2004), em unidade de terapia intensiva (SIERRA *et al.*, 1997; HAMMES *et al.*, 2008; REIS, 2009) ou da oncologia (RIECHELMANN *et al.*, 2008) e

seus resultados não podem ser diretamente comparados com os relatados aqui, devido a diferenças entre as populações.

Apesar da alta frequência de interações medicamentosas, as consequências clínicas adversas resultantes destas podem ter sido, em alguns casos, minimizadas pelo monitoramento próximo ou prescrição de outro fármaco. Por exemplo, a interação entre digoxina e furosemida, o par de fármacos mais comumente envolvido em interações, pode precipitar ou contribuir para o desenvolvimento de arritmias cardíacas, especialmente em pacientes predispostos. Entretanto, este efeito pode ser contrabalanceado por dieta restrita de sódio ou a inclusão de um diurético poupador de potássio na terapia. Dadas as características e os objetivos do estudo, não foi verificado se medidas como esta foram tomadas de fato. De toda forma, mesmo que tais reações não tenham se manifestado, isso não limita a importância dos principais achados relatados: de que as interações medicamentosas são eventos comuns e, mais preocupante, na maior parte das vezes, evitáveis; e de que, como se discutirá mais adiante, tais eventos foram associados a desfechos negativos entre os pacientes que foram expostos.

6.3. Estudo dos fatores associados às IM e dos desfechos

6.3.1. Fatores associados a interações medicamentosas

Consistente com estudos anteriores, um dos principais fatores associados à ocorrência de IM foi a polifarmácia (DOUBOVA DUBOVA *et al.*, 2007; MAGRO *et al.*, 2008; RADOSEVIC, GANTUMUR e VLAHOVIC-PALCEVSKI, 2008). Embora essa relação seja amplamente evidenciada na literatura, este trabalho demonstrou a correlação direta entre número de fármacos e a frequência de interações. Esta associação demonstra a importância de se pesar riscos e benefícios quando da utilização de múltiplos fármacos.

O estudo encontrou associação entre idade e ocorrência de interações na última prescrição antes da alta, mas não na prescrição de admissão. Em estudo caso-controle, Cruciol-Souza e Thomson (2006b) encontraram chance 40% maior de interação em pessoas acima de 55 anos de idade. Gagne *et al.* (2008), em estudo

retrospectivo utilizando base de dados de pacientes ambulatoriais, também encontraram associação entre idade (idosos) e interações. No modelo múltiplo, onde é possível verificar a associação de variáveis na presença de outros fatores, idade não permaneceu como um fator significativamente associado às IM, seja na análise da primeira prescrição ou da última antes da alta. Riechelmann *et al.* (2005) estudando interações entre pacientes hospitalizados e em quimioterapia, encontrou resultado semelhante, isto é, associação significativa com idade na análise univariada e perda de associação quando considerado outros fatores. Parte desta situação pode ser explicada pelo fato de que o que leva à maior frequência de interações medicamentosas potencial entre idosos é justamente o fato de que estes estão mais sujeitos à politerapia. Embora os idosos apresentem alterações no metabolismo de fármacos que os tornam mais vulneráveis ao aparecimento de reações adversas decorrentes de interações medicamentosas, a idade não parece ser um fator importante para predisposição a interações medicamentosas potenciais, verificadas em prescrições médicas. Em todo caso, é importante destacar a frequência elevada de exposição à interação medicamentosa entre os idosos, uma vez que, caso a reação adversa se manifeste, as consequências tendem a ser mais graves do que as observadas em indivíduos jovens.

Os dados sobre a relação entre sexo e interação são menos consistentes. Trabalhos relatam associação entre IM e pacientes do sexo feminino, como no estudo de Cruciol-Souza e Thomson (2006b), entre IM e homens, como no caso do trabalho de Gagne *et al.* (2008), ou ainda sem associação com gênero (GLINTBORG, ANDERSEN e DALHOFF, 2005). Diferenças nestes achados poderiam ser atribuídas a vários fatores, incluindo o perfil dos pacientes ou hábitos de prescrição e o desenho do estudo. Neste trabalho, pacientes do sexo masculino ficaram internados por mais tempo, tiveram mais prescrições e tais fatores podem explicar, em parte, a frequência maior de interações neste grupo. De toda forma, a relação entre gênero e interação não foi significativa, seja na prescrição de admissão seja na de alta.

A associação entre índices de gravidade e interações medicamentosas também é controversa. No trabalho de Reis (2009), não se encontrou associação entre interações medicamentosas potenciais em pacientes de UTI e o índice SAPS II

(*Simplified Acute Physiologic Score*), um método de ajuste de gravidade que leva em consideração parâmetros clínicos e laboratoriais das primeiras 24 horas do paciente admitido em UTI (LE GALL, LEMESHOW e SAULNIER, 1993). Lindblad *et al.* (2005) avaliando interações entre medicamentos e doenças em um estudo transversal reportaram associação com o Índice de Comorbidade de Charlson. Este trabalho empregou o CDS (*Chronic Disease Score*) como variável de controle para o desfecho interação potencial. O CDS foi independentemente associado a interações potenciais, mesmo na presença de variável polifarmácia.

6.3.2. Óbitos hospitalares e interações medicamentosas

Para discutir a influência de interações medicamentosas em alguns desfechos hospitalares, foram ajustados modelos específicos para cada um deles. O óbito hospitalar não se mostrou associado às IM. A motivação de investigar a associação de IM com este desfecho partiu do estudo de Ebbesen *et al.* (2001) que demonstrou associação positiva entre eventos adversos a medicamentos e mortalidade hospitalar. A metanálise de estudos prospectivos conduzida por Lazarou *et al.* (1998) também apontava uma relação entre aumento da mortalidade hospitalar e eventos adversos a medicamentos. Nestes e em outros estudos, apesar do foco em eventos adversos a medicamentos, havia a sugestão de que estes poderiam ser decorrentes de exposição às IM. No presente trabalho esta associação não foi encontrada e a explicação pode residir no fato que muitas interações detectadas não se manifestaram clinicamente ou, se manifestadas, foram tratadas com a retirada do medicamento ou inclusão de outro fármaco.

6.3.3. Tempo de internação total e em UTI

O tempo de internação, investigado por análise de sobrevivência, mostrou associação com exposição à interação medicamentosa potencial. Este resultado permaneceu significativo na análise múltipla, quando se considerou a variável interação como tempo-dependente. Glintborg *et al.* (2005), em estudo semelhante a este, estudaram mas não relataram diferença significativa no tempo de internação entre pacientes e exposição às IM. Por outro lado, Terleira *et al.* (2007), estudando interações que poderiam alterar resultado de exames laboratoriais, encontraram associação entre

exposição às IM e permanência prolongado no hospital. Ressalta-se que nestes dois trabalhos não foi empregada a análise de sobrevida para verificar associação de IM e tempo de internação. Com base no trabalho de Terleira *et al.* (2007) e nos resultados encontrados, pode-se sugerir que diferenças observadas nos tempos de internação decorrem de alterações em exames laboratoriais. Os dados disponíveis não permitem o aprofundamento desta discussão, já que não há registro dos resultados de exames laboratoriais nas AIH. Todavia, em estudos futuros, pode-se estudar o volume de exames laboratoriais realizados por internação, já que o SIH/SUS possui este dado. Um número maior de exames que porventura seja encontrado em internações cujos pacientes foram expostos à interação medicamentosa pode reforçar esta explicação. A relação encontrada no estudo pode também ser explicada pelo fato de que mais medicamentos foram administrados a pacientes que permaneceram por mais tempo, resultando em aumento da probabilidade de interações medicamentosas. Esta possibilidade foi controlada pela inclusão da variável polifarmácia na análise múltipla. Ainda, a relação encontrada poderia ser fruto da gravidade do caso. Neste caso, variáveis que quantificam a gravidade (especialidade, CDS e grupo diagnóstico) foram também incluídas no modelo, sem que houvesse perda de associação entre IM e maior permanência hospitalar.

A análise de pacientes internados em UTI, que mostrou que a frequência de interações foi de 55% nos pacientes, foi inferior à encontrada em outros estudos (SIERRA *et al.*, 1997; HAMMES *et al.*, 2008; REIS, 2009). Hammes *et al.* (2008) encontraram prevalência de 67,1% em pacientes de três unidades de terapia intensiva de hospitais de Joinvile. Por sua vez, Reis (2009) relata frequência de interações por paciente de 69% a 74% (respectivamente, na prescrição de admissão e de mediana da internação), em ambos os casos o valor foi superior ao encontrado neste estudo. Isso pode ser explicado pelo fato de que nos dois trabalhos, diferente deste, todas as interações, inclusive a de gravidade leve, foram computadas. No estudo de Sierra *et al.* (1997), a frequência encontrada foi de 44,3% nos pacientes com uma média de 1,5 interações por paciente. A frequência de interações em prescrições do trabalho de Hammes *et al.* (2008) foi diferente da encontrada no presente estudo (39,2% contra 21%). Embora a fonte de referência daquele trabalho

tenha sido a mesma deste, aqui apenas as interações de nível 1 e 2 foram identificadas e, novamente, isso pode explicar a diferença.

A mediana do tempo de permanência em UTI de pacientes expostos a interações foi de onze dias contra seis dias para pacientes não expostos às IM. Não foram encontrados estudos de interações medicamentosas cuja variável dependente fosse o tempo de internação em UTI. Alguns estudos mostraram a relação entre evento adverso a medicamentos e tempo de UTI. Terleira *et al.* (2007) encontraram tempo de internação de internação em UTI de 6 dias para pacientes com pelo menos um EAM, contra 4 dias para pacientes sem EAM. Embora não se tenha como assegurar que as interações medicamentosas encontradas no presente estudo tenham resultado em EAM, observa-se uma consistência entre os achados neste trabalho e os disponíveis na literatura.

6.3.4. Reinternações e IM

O último desfecho analisado, a reinternação, também mostrou associação significativa com exposição às IM. Admissão hospitalar decorrente de reações adversas ou exposição à interação medicamentosa tem sido amplamente investigada, mas poucos estudos centraram-se na ocorrência de reinternações associada a estes eventos. Em estudo caso-controle, Ruiz, Garcia *et al.* (2008) analisaram a contribuição de reações adversas a medicamentos nas reinternações de pacientes e encontraram certas características associadas, incluindo alguns medicamentos e classes de medicamentos utilizados antes da admissão. Em coorte retrospectiva, Mille *et al.* (2001) encontraram associação significativa entre reinternações não planejadas de pacientes com doença cardiovascular e alterações na farmacoterapia introduzidas em internação anterior. Egger *et al.* (2003) descreveram em seu estudo que de 44 pacientes com IM graves na prescrição de alta, 12 foram re-hospitalizados dentro de 2 meses. Os resultados encontrados neste trabalho sugerem relação entre exposição à interação em internação anterior e risco aumentado de reinternação. Estes achados devem ser explorados em estudos futuros, que incluam o tempo até a reinternação, as causas da internação, se planejada (eletiva) ou não, bem como outros fatores descritos na literatura como preditores de readmissão hospitalar.

6.4. Comparação das duas etapas do estudo

6.4.1. Avaliação da estratégia de monitoramento de interações medicamentosas

Os resultados da avaliação sobre o impacto da estratégia de monitoramento parecem não ser conclusivos: se por um lado houve diminuição na taxa de incidência de interações medicamentosas potenciais da 1ª para a 2ª fase, resultado que depõe a favor da intervenção, por outro lado houve aumento significativo no risco de eventos no momento da admissão da fase 1 para a 2. Ainda, no momento de alta não houve diferença no risco de interação para as duas fases do estudo. Esta aparente contradição pode ser explicada pelas características da estratégia de intervenção. Da forma como o monitoramento foi conduzido, esperar-se-ia pouco impacto no momento de admissão do paciente: a intervenção farmacêutica não foi feita diariamente e internações recentes poderiam não ter tido oportunidade de ter a farmacoterapia modificada. Esta condição permitiria que um número maior de interações ocorresse na admissão. Assim, flutuações na incidência de interações entre as duas etapas seriam afetadas principalmente pelo número de medicamentos nas prescrições analisadas. Corroborar essa explicação o fato de que a frequência de polifarmácia no momento da admissão foi significativamente maior na fase 2 do que na fase 1 (76% contra 54%, respectivamente). Por outro lado, a análise do momento da alta indicou que não houve diferença nas duas fases do estudo. Mas, mais do que isso, a análise apontou que na 1ª fase praticamente não houve diferença no risco de interação da admissão à alta (a frequência de eventos passou de 22% para 23%), enquanto que na 2ª fase houve redução no risco de interações (a frequência de eventos diminuiu de 29% para 25%). Esses números são ainda mais relevantes quando se considera que a frequência de polifarmácia continuou maior na fase 2 do que na fase 1 no momento da alta. A hipótese aqui é que o tempo decorrido do momento da admissão ao momento da alta permitiu que a intervenção surtisse efeito. Consequentemente, o risco, antes significativamente maior no momento de admissão na fase 2, ficou semelhante na comparação do momento da alta. Essa hipótese é reforçada pelo fato de que a taxa de incidência na fase 2 foi menor do que na fase 1. A taxa, ou densidade de incidência, é importante porque leva em consideração todas as interações que ocorreram durante a internação, e não somente aquelas da admissão ou da alta. A redução do risco

nesse caso foi de 53% para as interações em geral e de 65% para as interações graves.

Muitos estudos têm demonstrado que intervenção farmacêutica, aliada ou não a um sistema eletrônico de suporte à decisão, melhora a qualidade da atenção e diminui o risco de erros relacionados a medicamentos (LEAPE *et al.*, 1999; KABOLI *et al.*, 2006; SCHNIPPER *et al.*, 2006; HUMPHRIES *et al.*, 2007; MURRAY *et al.*, 2009). Em relação às interações medicamentosas, Humphries *et al.* (2007) relataram redução de 31% de eventos entre pacientes ambulatoriais de um plano privado. O reconhecimento de interações medicamentosas é um passo importante para diminuir a ocorrência de danos já que alguns eventos adversos a medicamentos, incluindo hospitalizações, são decorrentes desses erros (JANKEL, MCMILLAN e MARTIN, 1994).

Os resultados tendo a prescrição como unidade de análise apontam para a mesma direção: maior frequência de eventos na 2ª etapa, que perde significância quando se considera a variável polifarmácia. Adicionalmente, interações classificadas como gravidade maior tiveram sempre frequência menor na 2ª fase do estudo, durante o período de intervenção. A hipótese nesse caso é que foi a polifarmácia, e não a intervenção, a principal responsável pela frequência maior na etapa 2. Por outro lado, os dados não permitem avaliar porque a polifarmácia foi mais comum na 2ª etapa do que na 1ª. Uma possível explicação reside no método de coleta de dados: estudos retrospectivos são mais sujeitos a perdas do que os prospectivos. Pode-se supor que a estratégia prospectiva da 2ª fase tenha sido mais precisa para capturar informações nas prescrições, o que refletiu na maior polifarmácia nessa etapa. A legibilidade das prescrições afetou muito mais o registro de medicamentos na 1ª do que na 2ª fase do estudo. Medicamentos que não puderam ser identificados em cópias carbonadas armazenadas na farmácia não foram computados; virtualmente, essa perda não aconteceu na fase 2, pois o registro da prescrição se dava no momento da dispensação. Por fim, os resultados consistentemente sinalizam diminuição do risco de interações de gravidade maior seja na análise por paciente seja na análise por prescrição. Novamente, características da estratégia de intervenção podem ajudar a explicar essa diferença: o enfoque do monitoramento foi

mais intenso nas interações de gravidade maior, por representarem maior risco ao paciente.

Estudo antes-depois do tipo *quase-experimental* é o método mais utilizado para avaliar intervenções com foco em melhora da qualidade (SHOJANIA e GRIMSHAW, 2005) e tem sido empregado para comparar o impacto de intervenções na segurança de pacientes hospitalizados (EVANS *et al.*, 1998; DE VRIES *et al.*, 2010; POON *et al.*, 2010). Tais estudos são mais fáceis de serem executados e, nos casos em que uma randomização não é possível, por questões éticas, políticas ou práticas, são a única forma de se avaliar intervenções. Avaliações do tipo antes e depois, como qualquer estudo, estão sujeitas a vieses, como a alocação tendenciosa dos pacientes, por exemplo, que resultam na perda de comparabilidade entre os grupos com e sem intervenção. Assim, tanto as mudanças no perfil dos pacientes hospitalizados quanto aquelas introduzidas pela própria instituição (programas de prevenção de erros que porventura poderiam ser introduzidos entre as duas etapas, por exemplo) poderiam igualmente afetar o desfecho de interesse.

Características selecionadas foram utilizadas para comparar o perfil dos pacientes nas duas fases do estudo. Os pacientes foram semelhantes quando à média de idade, mas houve maior proporção de mulheres na 2ª fase do estudo. Em princípio, essa diferença não afetaria o desfecho de interesse uma vez que a variável gênero não é um fator consistentemente descrito na literatura como independentemente associado a interações medicamentosas. Por outro lado, houve diferença significativa na mediana do tempo de internação nas duas fases do estudo e essa diferença é importante porque pode afetar o desfecho de interesse (RIECHELMANN *et al.*, 2005; TERLEIRA *et al.*, 2007). Tempo maior de internação tem sido associado à maior frequência de interações. A diferença de tempo de internação poderia sinalizar tanto uma mudança no perfil da população atendida (com prováveis casos mais graves na 2ª fase do estudo) quanto na qualidade da atenção dispensada pelo hospital. Em ambos os casos, tal diferença deporia contra a comparabilidade das populações nas duas fases do estudo. Entretanto, há evidências empíricas razoáveis para crer que a diferença observada pode ser atribuída, em grande parte, à maneira distinta que a informação sobre o tempo de permanência no hospital foi obtida. Na 1ª fase do estudo o dado de tempo de internação foi extraído da AIH

enquanto que na 2ª utilizou-se o prontuário do paciente como fonte de dado. O problema é que o método de agrupamento de AIH distintas de uma mesma internação pode ter levado a subestimar o real tempo de internação dos pacientes. Perdas na agregação das AIH podem ter contribuído para o menor tempo de internação. De fato, comparando-se o tempo de internação registrado nas AIH das duas fases do estudo, sem qualquer agregação, encontrou-se mediana igual a 6 dias nos dois períodos. Levando em consideração que o perfil de AIH que são continuação de internação nos dois períodos é semelhante, pode-se supor que a diferença no tempo de internação se deve à diferença na forma de obtenção do dado nas duas fases do estudo.

Hipóteses alternativas às apresentadas poderiam explicar os resultados, como mudanças no perfil da prescrição do hospital, da fase 1 para a 2. Tais mudanças poderiam indicar tanto alterações na abordagem da farmacoterapia (e, portanto, alterações no serviço) quanto no perfil de morbidade dos pacientes admitidos no hospital. Vários medicamentos tiveram sua frequência relativa (em relação ao número total de prescrições) aumentada de maneira significativa, da primeira para a segunda etapa. Por exemplo, o cloreto de sódio foi quatro vezes mais frequente na fase 2 do que na fase 1; o tramadol e a metoclopramida foram três vezes mais frequentes na 2ª fase e a dipirona, o omeprazol, cloreto de sódio, o paracetamol, insulina e a heparina sódica aproximadamente duas vezes mais frequentes. Essas diferenças devem ser analisadas com cautela já que não há informações sobre dose ou posologia, o que permitiria uma comparação mais precisa, com base na Dose Diária Definida (DDD).

6.4.2. Limitações do estudo

A comparação das duas fases do estudo possui algumas limitações. O desenho retrospectivo da 1ª fase, com digitação de prescrições armazenadas na farmácia hospitalar, pode ter levado a subestimação do número de medicamentos utilizados pelos pacientes e, conseqüentemente, das interações medicamentosas. Adicionalmente, o relacionamento entre prescrições e AIH na 1ª fase acarretou perda de prescrições que não puderam ser associados aos registros do SIH/SUS.

Supõe-se que a frequência de interações medicamentosas na 1ª fase tenha sido subestimada.

Outra limitação está intrinsecamente relacionada ao desenho do estudo. Comparações do tipo antes-depois não controlam flutuações de fatores que podem afetar o desfecho de interesse. De fato, muitos desfechos mudam com o passar do tempo independente de uma intervenção ter sido aplicada. Além disso, outras intervenções ou mudanças nas instituições, afora aquela estudada, podem explicar as alterações observadas (SHOJANIA e GRIMSHAW, 2005). Alternativas a este método incluem o uso de uma unidade contemporânea onde a intervenção não fosse aplicada ou a ampliação do tempo de observação, criando diversos momentos de coleta, tanto na fase pré quanto na fase pós (LEAPE *et al.*, 1999; PITTET *et al.*, 2000). Quanto à primeira opção, a estratégia chegou a ser avaliada sem que, no entanto fosse possível aplicá-la: a intervenção do trabalho estava focada, em última instância, no prescritor. Devido à organização do serviço, não foi possível garantir a disponibilidade de duas unidades no hospital, comparáveis entre si, que tivesse corpo clínico independente uma da outra. Desta forma, prescritores poderiam fazer parte, ao mesmo tempo, do grupo de intervenção e controle. A estratégia de utilizar vários pontos de verificação também foi descartada devido à limitação de tempo do trabalho e a disponibilidade dos dados no serviço.

7. CONCLUSÃO

Interações medicamentosas são comuns no meio hospitalar e objeto de preocupação de profissionais de saúde, prestadores de serviço e pacientes. No presente trabalho, a média de interações medicamentosas por internação foi de 3,2 no Hospital Geral de Vitória da Conquista, em 2007 e entre dezembro de 2009 a março de 2010. A cada 100 prescrições, 40 apresentavam pelo menos uma interação, sendo que aproximadamente 1/3 eram de gravidade maior. Tais números trazem preocupação devido ao risco que algumas interações apresentam, dentre os quais o desenvolvimento de eventos adversos a medicamentos. O trabalho também demonstrou que as interações medicamentosas estão associadas a desfechos desfavoráveis de internação, incluindo maior tempo de permanência hospitalar e maior probabilidade de reinternações. Esses fatos reforçam a importância do monitoramento de interações no curso da hospitalização.

O estudo procurou identificar os fatores associados a interações e o mais relevante deles foi o número de medicamentos, o que vai ao encontro com dados de outros trabalhos sobre o tema. Foi empregado um método de ajuste de gravidade dos casos que se mostrou adequado, o *Chronic Disease Score*, que utiliza informações sobre medicamentos para derivar presença de comorbidades. O uso de tal sistema é promissor já que permite a classificação de gravidade dos casos de uma maneira mais factível. Por outro lado, sua validação no Brasil possibilitará a utilização em trabalhos futuros.

Outra contribuição importante do trabalho foi a utilização da base do Sistema Informação Hospitalar (SIH) como fonte de informação para o estudo farmacoepidemiológico. Bases semelhantes são amplamente utilizadas em outros países para estudos de utilização de medicamentos em ambiente hospitalar ou em nível ambulatorial. No Brasil, o uso do SIH/SUS para essa finalidade é limitado pela ausência de informação sobre medicamentos. Tal lacuna é injustificável já que a contabilização do uso de medicamentos durante a internação é relativamente fácil de ser realizada e o custo operacional de acrescentar essa informação ao sistema seria compensada pela possibilidade de estudar a utilização de medicamentos em larga escala no país. Como forma de contornar essa lacuna, empregou-se uma fonte externa de dados, os registros de prescrição armazenados na farmácia hospitalar. Apesar de várias limitações, essa estratégia poderá ser empregada em trabalhos

futuros que tenham foco no uso de medicamentos em hospital e a associação de eventos com desfechos e eventos adversos.

Finalmente, o trabalho mostrou que houve associação entre a redução de interações medicamentosas e a introdução de uma estratégia de monitoramento baseada em um sistema eletrônico de detecção acoplado a intervenção farmacêutica. Houve redução significativa do número de interações por paciente e também do número desses eventos que são considerados graves. À luz das limitações já discutidas, a estratégia de intervenção traz à tona discussões importantes como o uso das tecnologias de informação e a participação de farmacêuticos como abordagens de aumentar a segurança do paciente hospitalizado.

Resumidamente, as recomendações e sugestões desse trabalho incluem:

- Reforçar a discussão no meio acadêmico sobre a importância das interações medicamentosas em hospitais e sobre os mecanismos que podem ser empregados para diminuir a sua ocorrência;
- O *Chronic Disease Score*, depois de validado, poderá ser usado como alternativa ou combinado a outros métodos de ajuste de gravidade de casos;
- O SIH/SUS deve incorporar informações sobre medicamentos utilizados durante a internação já que esse sistema tem sido cada vez mais utilizado como fonte de dados para estudos de avaliação e qualidade da atenção;
- Prescrição eletrônica, sistemas de apoio a decisão para dispensação e administração de medicamentos devem ser disseminados em hospitais. Importante ressaltar, que o desenvolvimento e/ou implantação dessas ferramentas deve envolver todos os profissionais de saúde de forma a aumentar sua utilização e efetividade;
- Médico, enfermeiro, farmacêutico e demais profissionais de saúde têm papel importante a desempenhar em estratégias que visem à utilização segura e de melhor qualidade dos medicamentos. O fato de que, em muitos casos, o número de profissionais disponível nas instituições é insuficiente para o trabalho que devem realizar, reforça a necessidade de se ampliar a presença de farmacêuticos nesse meio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACURCIO, F. A. et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 26, n. 2, p. 263-282, 2009.

ALMEIDA, M. F.; JORGE, M. M. O uso da técnica de “Linkage” de sistemas de informação em estudos de coorte sobre mortalidade neonatal. . **Revista de Saúde Pública**, v. 30, n. 2, p. 141-7, 1996.

AMMENWERTH, E. et al. Factors affecting and affected by user acceptance of computer-based nursing documentation: results of a two-year study. **J Am Med Inform Assoc**, v. 10, n. 1, p. 69-84, Jan-Feb 2003.

BATES, D. W. et al. Reducing the frequency of errors in medicine using information technology. **J Am Med Inform Assoc**, v. 8, n. 4, p. 299-308, Jul-Aug 2001.

_____. Ten commandments for effective clinical decision support: making the practice of evidence-based medicine a reality. **J Am Med Inform Assoc**, v. 10, n. 6, p. 523-30, Nov-Dec 2003.

_____. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. **Jama**, v. 280, n. 15, p. 1311-6, Oct 21 1998.

_____. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. **Jama**, v. 277, n. 4, p. 307-11, Jan 22-29 1997.

BERGK, V. et al. Requirements for a successful implementation of drug interaction information systems in general practice: results of a questionnaire survey in Germany. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 60, n. 8, p. 595-602, Oct 2004.

CAMARGO-JR, K. R.; COELI, C. M. Reclink: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método probabilistic record linkage. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 16, n. 2, p. 439-47, Apr-Jun 2000.

CASTRO, M. M.; CARVALHO, M. S. Agrupamento da Classificação Internacional de Doenças para análise de reinternações hospitalares. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 1, p. 317-23, 2005.

CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chronic Dis**, v. 40, n. 5, p. 373-83, 1987.

CHERCHIGLIA, M. L. et al. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 24, n. 1, p. 163-167, 2007.

CLASSEN, D. C. et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. **Jama**, v. 277, n. 4, p. 301-6, Jan 22-29 1997.

COELI, C., CAMARGO-JÚNIOR, KR. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. . **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 5, n. 2, p. 185-96, 2002.

CRUCIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 61, n. 6, p. 515-20, Dec 2006a.

_____. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. **J Pharm Pharm Sci**, v. 9, n. 3, p. 427-33, 2006b.

CRUCIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C.; CATISTI, D. G. Avaliação de prescrições medicamentosas de um hospital universitário brasileiro. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 32, n. 2, p. 188-96, 2008.

DATASUS. 2009. Acesso em: 20 de junho de 2009.

DE VRIES, E. N. et al. The SURgical PATient Safety System (SURPASS) checklist optimizes timing of antibiotic prophylaxis. **Patient Saf Surg**, v. 4, n. 1, p. 1-6, 2010.

DEYO, R. A.; CHERKIN, D. C.; CIOL, M. A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. **J Clin Epidemiol**, v. 45, n. 6, p. 613-9, Jun 1992.

DOUBOVA DUBOVA, S. V. et al. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. **BMC Health Serv Res**, v. 7, p. 147, 2007.

EBBESEN, J. et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. **Arch Intern Med**, v. 161, n. 19, p. 2317-23, Oct 22 2001.

EGGER, S. S.; DREWE, J.; SCHLIENGER, R. G. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 58, n. 11, p. 773-8, Mar 2003.

EGGER, S. S. et al. Age-related differences in the prevalence of potential drug-drug interactions in ambulatory dyslipidaemic patients treated with statins. **Drugs Aging**, v. 24, n. 5, p. 429-40, 2007.

ERNST, F. R.; GRIZZLE, A. J. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. **J Am Pharm Assoc (Wash)**, v. 41, n. 2, p. 192-9, Mar-Apr 2001.

ESCOSTEGUY, C. C. et al. O Sistema de Informações Hospitalares e a assistência ao infarto agudo do miocárdio. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, n. 4, p. 491-9, 2002.

EVANS, R. S. et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. **N Engl J Med**, v. 338, n. 4, p. 232-8, Jan 22 1998.

FIELD, T. S. et al. The costs associated with adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. **Med Care**, v. 43, n. 12, p. 1171-6, Dec 2005.

FISHMAN, P. A. et al. Risk adjustment using automated ambulatory pharmacy data: the RxRisk model. **Med Care**, v. 41, n. 1, p. 84-99, Jan 2003.

GAGNE, J. J.; MAIO, V.; RABINOWITZ, C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. **J Clin Pharm Ther**, v. 33, n. 2, p. 141-51, Apr 2008.

GLINTBORG, B.; ANDERSEN, S. E.; DALHOFF, K. Drug-drug interactions among recently hospitalised patients--frequent but mostly clinically insignificant. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 61, n. 9, p. 675-81, Oct 2005.

GOLDACRE, M. J. et al. Abortion and breast cancer: a case-control record linkage study. **J Epidemiol Community Health**, v. 55, n. 5, p. 336-7, May 2001.

GOUVÊA, C. S.; TRAVASSOS, C.; FERNANDES, C. Produção de serviços e qualidade da assistência hospitalar no Estado do Rio de Janeiro, Brasil - 1992 a 1995. **Revista de Saúde Pública**, v. 31, n. 6, p. 601-17, 1997.

GUEDON-MOREAU, L. et al. Absolute contraindications in relation to potential drug interactions in outpatient prescriptions: analysis of the first five million prescriptions in 1999. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 59, n. 12, p. 899-904, Feb 2004.

GUERRA-JÚNIOR, A. A. et al. Cyclosporine versus tacrolimus in immunosuppressive maintenance regimens in renal transplants in Brazil: survival analysis from 2000 to 2004. **Ann Pharmacother**, v. 44, n. 1, p. 192-201, Jan 2010.

GUERRA JUNIOR, A. A. et al. Ciclosporina versus tacrolimus no transplante renal no Brasil: uma comparação de custos. **Cad Saude Publica**, v. 26, n. 1, p. 163-74, Jan 2010.

HALKIN, H. et al. Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices. **Clin Pharmacol Ther**, v. 69, n. 4, p. 260-5, Apr 2001.

HAMILTON, R. A.; BRICELAND, L. L.; ANDRITZ, M. H. Frequency of hospitalization after exposure to known drug-drug interactions in a Medicaid population. **Pharmacotherapy**, v. 18, n. 5, p. 1112-20, Sep-Oct 1998.

HAMMES, J. A. et al. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 20, n. 4, p. 349-54, 2008.

HANSTEN, P. D.; HORN, J. R.; HAZLET, T. K. ORCA: OpeRational ClassificAtion of drug interactions. **J Am Pharm Assoc (Wash)**, v. 41, n. 2, p. 161-5, Mar-Apr 2001.

HASSELBLAD, V.; MCCRORY, D. C. Meta-analytic tools for medical decision making: a practical guide. **Med Decis Making**, v. 15, n. 1, p. 81-96, Jan-Mar 1995.

HAWKEY, C. J. et al. Effect of reactive pharmacy intervention on quality of hospital prescribing. **Bmj**, v. 300, n. 6730, p. 986-90, Apr 14 1990.

HEININGER-ROTHBUCHER, D. et al. Incidence and risk of potential adverse drug interactions in the emergency room. **Resuscitation**, v. 49, n. 3, p. 283-8, Jun 2001.

HERR, R. D. et al. Prospective evaluation of adverse drug interactions in the emergency department. **Ann Emerg Med**, v. 21, n. 11, p. 1331-6, Nov 1992.

HORN, J. R.; HANSTEN, P. D.; CHAN, L. N. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. **Ann Pharmacother**, v. 41, n. 4, p. 674-80, Apr 2007.

HUMPHRIES, T. L. et al. Evaluation of an electronic critical drug interaction program coupled with active pharmacist intervention. **Ann Pharmacother**, v. 41, n. 12, p. 1979-85, Dec 2007.

INDERMITTE, J. et al. Management of potential drug interactions in community pharmacies: a questionnaire-based survey in Switzerland. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 63, n. 3, p. 297-305, Mar 2007.

IOM. **Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century**. Institute of Medicine. Washington. 2001

JANCHAWEE, B. et al. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. **J Clin Pharm Ther**, v. 30, n. 1, p. 13-20, Feb 2005.

JANKEL, C. A.; MCMILLAN, J. A.; MARTIN, B. C. Effect of drug interactions on outcomes of patients receiving warfarin or theophylline. **Am J Hosp Pharm**, v. 51, n. 5, p. 661-6, Mar 1 1994.

JOHNSON, J. A.; BOOTMAN, J. L. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. **Arch Intern Med**, v. 155, n. 18, p. 1949-56, Oct 9 1995.

JONES, M. E. et al. Pre-natal and early life risk factors for childhood onset diabetes mellitus: a record linkage study. **Int J Epidemiol**, v. 27, n. 3, p. 444-9, Jun 1998.

JUURLINK, D. N. et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. **Jama**, v. 289, n. 13, p. 1652-8, Apr 2 2003.

KABOLI, P. J. et al. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. **Arch Intern Med**, v. 166, n. 9, p. 955-64, May 8 2006.

KOHLER, G. I. et al. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. **Int J Clin Pharmacol Ther**, v. 38, n. 11, p. 504-13, Nov 2000.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B. H.; COREY, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **Jama**, v. 279, n. 15, p. 1200-5, Apr 15 1998.

LE GALL, J. R.; LEMESHOW, S.; SAULNIER, F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. **Jama**, v. 270, n. 24, p. 2957-63, Dec 22-29 1993.

LEAPE, L. L. et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. **Jama**, v. 282, n. 3, p. 267-70, Jul 21 1999.

LEMESHOW, S.; HOSMER, D. W., JR. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. **Am J Epidemiol**, v. 115, n. 1, p. 92-106, Jan 1982.

LINDBLAD, C. I. et al. Potential drug-disease interactions in frail, hospitalized elderly veterans. **Ann Pharmacother**, v. 39, n. 3, p. 412-7, Mar 2005.

LINJAKUMPU, T. et al. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. **J Clin Epidemiol**, v. 55, n. 8, p. 809-17, Aug 2002.

MACHADO, C. J. A literature review of record linkage procedures focusing on infant health outcomes. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 2, p. 362-71, 2004.

MAGNUS, D.; RODGERS, S.; AVERY, A. J. GPs' views on computerized drug interaction alerts: questionnaire survey. **J Clin Pharm Ther**, v. 27, n. 5, p. 377-82, Oct 2002.

MAGRO, L. et al. Identification of severe potential drug-drug interactions using an Italian general-practitioner database. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 64, n. 3, p. 303-9, Mar 2008.

MALONE, D. C. et al. Development of a chronic disease indicator score using a Veterans Affairs Medical Center medication database. IMPROVE Investigators. **J Clin Epidemiol**, v. 52, n. 6, p. 551-7, Jun 1999.

MARCOLIN, M. A.; CANTARELLI, M. G.; GARCIA-JÚNIOR, M. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. **Revista Psiquiatria Clínica**, v. 31, n. 2, p. 70-81, 2004.

MARTINS, M. Uso de medidas de comorbidades para predição de risco de óbito em pacientes Brasileiros hospitalizados. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 448-456, 2010.

MARTINS, M.; TRAVASSOS, C.; NORONHA, J. C. Sistema de Informações Hospitalares como ajuste de risco em índices de desempenho. **Revista de Saúde Pública**, v. 35, n. 2, p. 185-92, 2001.

MCGREGOR, J. C. et al. Utility of the Chronic Disease Score and Charlson Comorbidity Index as comorbidity measures for use in epidemiologic studies of

antibiotic-resistant organisms. **Am J Epidemiol**, v. 161, n. 5, p. 483-93, Mar 1 2005.

MENDES, A. C. et al. Avaliação do Sistema de Informações Hospitalares SIH/SUS como Fonte Complementar na Vigilância e Monitoramento de Doenças de Notificação Compulsória. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 9, n. 2, p. 67-86, 2000.

MILLER, E. F. R. et al. Factors Affecting the Unplanned Hospital Readmission of Elderly Patients with Cardiovascular Disease: A Predictive Model **Clinical Drug Investigation**, v. 21, n. 10, p. 705-14, 2001.

MIYASAKA, L. S.; ATALLAH, A. N. Risk of drug interaction: combination of antidepressants and other drugs. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, n. 2, p. 212-15, 2003.

MONANE, M. et al. Improving prescribing patterns for the elderly through an online drug utilization review intervention: a system linking the physician, pharmacist, and computer. **Jama**, v. 280, n. 14, p. 1249-52, Oct 14 1998.

MORERA, T. et al. Early detection of drug interactions utilizing a computerized drug prescription handling system-focus on cerivastatin-gemfibrozil. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 59, n. 12, p. 917-21, Feb 2004a.

_____. Using a computerized drug prescription screening system to trace drug interactions in an outpatient setting. **Ann Pharmacother**, v. 38, n. 7-8, p. 1301-6, Jul-Aug 2004b.

MOURA, C. S.; RIBEIRO, A. Q.; STARLING, S. M. Avaliação de Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições Médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 4, p. 596-601, 2007.

MOURA, L. et al. Monitoramento da doença renal crônica terminal pelo subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade - Apac - Brasil, 2000 a 2006. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 18, n. 2, p. 121-131, 2009.

MURRAY, M. D. et al. Effect of a pharmacist on adverse drug events and medication errors in outpatients with cardiovascular disease. **Arch Intern Med**, v. 169, n. 8, p. 757-63, Apr 27 2009.

NEGREIROS, R. L. **Agravos provocados por medicamentos em crianças até 12 anos de idade, no Estado do Rio de Janeiro, entre os anos 2000 e 2001**. 2006. 61 (Mestrado). PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro.

NORONHA, J. C. et al. Avaliação da relação entre volume de procedimentos e a qualidade do cuidado: o caso de cirurgia coronariana no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 6, p. 1781-9, 2003.

NUTTALL, M.; VAN DER MEULEN, J.; EMBERTON, M. Charlson scores based on ICD-10 administrative data were valid in assessing comorbidity in patients undergoing urological cancer surgery. **J Clin Epidemiol**, v. 59, n. 3, p. 265-73, Mar 2006.

PAYNE, T. H. et al. Characteristics and override rates of order checks in a practitioner order entry system. **Proc AMIA Symp**, p. 602-6, 2002.

PITTET, D. et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme. **Lancet**, v. 356, n. 9238, p. 1307-12, Oct 14 2000.

POON, E. G. et al. Effect of bar-code technology on the safety of medication administration. **N Engl J Med**, v. 362, n. 18, p. 1698-707, May 6 2010.

PORTELA, M. C. et al. Algoritmo para a composição de dados por internação a partir do sistema de informações hospitalares do sistema único de saúde (SIH/SUS) – Composição de dados por internação a partir do SIH/SUS. . **Cadernos de Saúde Pública**, v. 13, n. 4, p. 771-4, 1997.

PUTNAM, K. G. et al. Chronic disease score as a predictor of hospitalization. **Epidemiology**, v. 13, n. 3, p. 340-6, May 2002.

PUTTER, H.; FIOCCO, M.; GESKUS, R. B. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. **Stat Med**, v. 26, n. 11, p. 2389-430, May 20 2007.

QUEIROZ, O. V. et al. A construção da Base Nacional de Dados em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: relacionamento dos registros de óbitos pelo subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (Apac/SIA/SUS) e pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 18, n. 2, p. 107-120, 2009.

RADOSEVIC, N.; GANTUMUR, M.; VLAHOVIC-PALCEVSKI, V. Potentially inappropriate prescribing to hospitalised patients. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 17, n. 7, p. 733-7, Jul 2008.

RAMIARINA, R. A. et al. Comorbidity adjustment index for the international classification of diseases, 10th revision. **Rev Saude Publica**, v. 42, n. 4, p. 590-7, Aug 2008.

RASCHETTI, R. et al. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 54, n. 12, p. 959-63, Feb 1999.

REIS, A. M. **Fatores associados às interações medicamentosas potenciais e aos eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva**. 2009. 191 (Doutor). Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

RIECHELMANN, R. P. et al. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 56, n. 3, p. 286-90, Sep 2005.

_____. Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. **J Pain Symptom Manage**, v. 35, n. 5, p. 535-43, May 2008.

ROZENFELD, S. Agravos provocados por medicamentos em hospitais do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 1, p. 108-15, 2007.

RUIZ, B. et al. Factors predicting hospital readmissions related to adverse drug reactions. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 64, n. 7, p. 715-22, Jul 2008.

SCHNEEWEISS, S.; AVORN, J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. **J Clin Epidemiol**, v. 58, n. 4, p. 323-37, Apr 2005.

SCHNIPPER, J. L. et al. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. **Arch Intern Med**, v. 166, n. 5, p. 565-71, Mar 13 2006.

SHOJANIA, K. G.; GRIMSHAW, J. M. Evidence-based quality improvement: the state of the science. **Health Aff (Millwood)**, v. 24, n. 1, p. 138-50, Jan-Feb 2005.

SIERRA, P. et al. Interacciones farmacológicas potenciales y reales en pacientes en estado crítico **Rev Esp Anesthesiol Reanim**, v. 44, n. 10, p. 383-7, Dec 1997.

TAMBLYN, R. et al. The medical office of the 21st century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing

inappropriate prescribing in primary care. **Cmaj**, v. 169, n. 6, p. 549-56, Sep 16 2003.

TAMBLYN, R. M. et al. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. **CMAJ**, v. 154, n. 8, p. 1177-84, Apr 15 1996.

TATRO, D. **Drug Interaction Facts 2008: Facts and Comparisons**. St. Louis: Wolters Kluwer Health Inc, 2008.

TERLEIRA, A. et al. Effect of drug-test interactions on length of hospital stay. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 16, n. 1, p. 39-45, Jan 2007.

VAN MANEN, J. G. et al. Adjustment for comorbidity in studies on health status in ESRD patients: which comorbidity index to use? **J Am Soc Nephrol**, v. 14, n. 2, p. 478-85, Feb 2003.

VAN PUIJENBROEK, E. P. et al. Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: an example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 56, n. 9-10, p. 733-8, Dec 2000.

VERAS, C. T.; MARTINS, M. S. A Confiabilidade dos Dados nos Formulários de Autorização de Internação Hospitalar (AIH), Rio de Janeiro, Brasil. . **Cadernos de Saúde Pública**, v. 10, n. 3, p. 339-55, 1994.

VITRY, A. I. Comparative assessment of four drug interaction compendia. **Br J Clin Pharmacol**, v. 63, n. 6, p. 709-14, Jun 2007.

VON KORFF, M.; WAGNER, E. H.; SAUNDERS, K. A chronic disease score from automated pharmacy data. **J Clin Epidemiol**, v. 45, n. 2, p. 197-203, Feb 1992.

VONBACH, P. et al. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. **Eur J Intern Med**, v. 19, n. 6, p. 413-20, Oct 2008.

WEINGART, S. N. et al. Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. **Arch Intern Med**, v. 163, n. 21, p. 2625-31, Nov 24 2003.

WHO. **The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts.** World Health Organization. Nairobi, p.329. 1987

APÊNDICE A – Descrição do banco de dados de Autorização de Internação Hospitalar (SIH/SUS)

Documentos do SIH/SUS

1. LAUDO MÉDICO PARA EMISSÃO DE AIH

Laudo Médico é o instrumento para solicitação de internação do paciente em Hospitais integrantes do SIH-SUS.

2. AUTORIZAÇÃO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR – AIH

A AIH é o documento hábil para identificar o paciente e os serviços prestados sob regime de internação hospitalar e fornecer informações para o gerenciamento do Sistema.

3. FLUXO DA INTERNAÇÃO

a. Consulta médica

A consulta médica que gerou a internação poderá ocorrer em:

- A) Consultório médico credenciado ou cadastrado no SUS;
- B) Unidades Ambulatoriais (Públicas Federais, Estaduais, Municipais, Privadas Filantrópicas ou Lucrativas) integrantes do Sistema único de Saúde - SUS.
- C) Em ambos os casos o médico que realizou a consulta solicitará a AIH através do Laudo Médico.

A consulta realizada por enfermeiro obstetra somente poderá ocorrer em Unidades Ambulatoriais (Públicas Federais, Estaduais, Municipais, Privadas Filantrópicas ou Lucrativas) integrantes do Sistema único de Saúde - SUS.

Obs: Nesses casos o enfermeiro obstetra solicitará a AIH por meio do Laudo de Enfermagem para Parto Normal.

b. Laudo médico

c. Emissão da AIH

O laudo de internação deverá ser encaminhado à Unidade Gestora local, onde o médico responsável pela emissão de AIH analisa os dados contidos nesse documento e:

- A) Considera as informações insuficientes para uma decisão e solicita dados adicionais;

B) Considera as informações procedentes, aprova a internação e autoriza a emissão da AIH.

Autorizada a internação, o Órgão Emissor preenche o campo "Órgão Emissor" da AIH com a identificação do paciente, a partir dos dados constantes do Laudo Médico.

4. O CARÁTER DA INTERNAÇÃO

Caráter	Descrição
1	Eletivo - A AIH é emitida antes da internação pelo Órgão Emissor Local. Uma vez autorizada, a AIH terá validade de 15 (quinze) dias a contar da data da emissão.
1.1	Eletivo Atendimento em Hospital-dia (PT GM/MS 44 de 10/01/01)
	Exceção: A AIH com diagnóstico de Parto, emitida para gestantes, tem validade até a data do parto.
2.0	Urgência/Emergência em Hospital de Referência - A AIH é solicitada pelo Hospital até 48 horas úteis após a internação
2.1	Hospital de Referência Estadual em Urgência e Emergência Atendimento em Hospital-dia (PT GM/MS 44 de 10/01/01)
2.6	Quadro compatível com acidente no local de trabalho ou a serviço da empresa em Hospital de Referência Urgência/Emergência
2.7	Quadro compatível com acidente no trajeto entre a residência e o trabalho em Hospital de Referência Urgência/Emergência
2.8	Quadro compatível com outros tipos de acidente de trânsito não considerados como acidentes no trajeto de trabalho em Hospital de Referência Urgência/Emergência
2.9	Quadro compatível com outros tipos de lesões e envenenamentos causados por agentes físicos ou químicos não considerados como acidentes de trajeto de trabalho, em Hospital de Referência Urgência/Emergência
4	Câmara Nacional de Compensação para Procedimento Hospitalar de Alta Complexidade – AIH emitida para atendimento de paciente procedente de outro Estado
4.1	Câmara Nacional de Compensação para Procedimento Hospitalar de Alta Complexidade – AIH emitida para atendimento de paciente procedente de outro Estado em regime de Hospital-dia. Portaria GM/MS 44/01 de 10/01/01
5	Urgência/Emergência - A AIH é solicitada pelo Hospital até 48 (quarenta e oito) horas úteis após a internação.
	Causas Externas
6	Quando compatível com acidente no local de trabalho ou a serviço da empresa
7	Quando compatível com acidente no trajeto entre a residência e o trabalho
8	Quando compatível com outros tipos de acidente de trânsito não considerados como acidentes no trajeto de trabalho
9	Quando compatível com outros tipos de lesões e envenenamentos causados por agentes físicos ou químicos não considerados como acidentes de trajeto de trabalho

5. OS CAMPOS DA AIH

<i>Reg</i>	<i>Nome</i>	<i>Descrição</i>
1	UF_ZI	Código da unidade da federação
2	ANO_CMPT	Ano de competência da AIH, no formato aaaa
3	MES_CMPT	Mês de competência da AIH, no formato mm
4	ESPEC	Especialidade da AIH, segundo a tabela de Especialidades
5	CGC_HOSP	CGC do hospital; veja Cadastro de Hospitais
6	N_AIH	Número da AIH
7	IDENT	Identificação da AIH: 1: AIH normal 3: AIH de continuação; este tipo só é utilizado no momento da entrada de dados para o sistema, por só conter os atos realizados e procedimentos autorizados que não puderam ser especificados na AIH de tipo 1 5: AIH de longa permanência e FPT; corresponde a internações de longa duração (notadamente na área de psiquiatria) ou casos FPT (Fora de Possibilidade Terapêutica)
8	CEP	CEP do paciente
9	MUNIC_RESC	Código do município de residência do paciente
10	NASC	Data de nascimento do paciente, no formato aaaammdd
11	SEXO	Sexo do paciente: 0: Ignorado 1: Masculino 3: Feminino

12	UTI_MES_IN	Dias de UTI no mês em que se iniciou a internação em UTI
13	UTI_MES_AN	Dias na UTI no mês anterior ao da alta
14	UTI_MES_AL	Dias na UTI no mês da alta
15	UTI_MES_TO	Total de dias de UTI durante a internação
16	MARCA_UTI	Indica qual o tipo de UTI utilizado pelo paciente desta AIH, conforme Tabela de Tipos de UTI utilizada: 00: Leito sem especialidade ou não utilizou UTI 01: UTI adulto nível II 02: UTI adulto nível III 03: UTI neonatal nível III 04: UTI neonatal nível II 05: UTI pediátrica nível II 06: UTI pediátrica nível III 07: Transplante pediátrico 08: Transplante adulto
17	UTI_INT_IN	Dias de UTI no mês em que se iniciou a internação em UTI intermediária
18	UTI_INT_AN	Dias na UTI intermediária no mês anterior ao da alta
19	UTI_INT_AL	Dias na UTI intermediária no mês da alta
20	UTI_INT_TO	Total de dias de UTI intermediária durante a internação
21	PROC_REA	Procedimento realizado; veja Tabela de Procedimentos
22	VAL_SH	Valor de serviços hospitalares
23	VAL_SP	Valor de serviços profissionais
24	VAL_SADT	Valor de SADT (serviços auxiliares de diagnose e terapia)
25	VAL_RN	Valor de recém-nato
26	VAL_ORTP	Valor de órtese e prótese
27	VAL_SANGUE	Valor de sangue
28	VAL_SADTSR	Valor referente a tomografias e ressonância nuclear magnética pagas diretamente a terceiros, sem rateio. Observação: este valor está somado em VAL_TOT, mas não em VAL_SADT.

29	VAL_TRANSP	Valor referente a transplantes (retirada de órgãos), incluindo: <ul style="list-style-type: none"> - taxa de sala cirúrgica (SH) - retirada de órgão (SP) - exames no cadáver (SADT) - avaliação auditiva (SADT) - exames dos transplantados (SADT) Observação: este valor está somado em VAL_TOT, mas não em VAL_SH, VAL_SP e VAL_SADT.
30	VAL_OBSANG	Valor de analgesia obstétrica
31	VAL_PED1AC	Valor de pediatria - primeira consulta
32	VAL_TOT	Valor total da AIH: VAL_SH + VAL_SP + VAL_SADT + VAL_RN + VAL_ORTP + VAL_SANGUE + VAL_SADTSR + VAL_TRANSP + VAL_OBSANG + VAL_PED1AC
33	VAL_UTI	Valor referente aos gastos em UTI
34	US_TOT	Valor total da AIH (VAL_TOT), convertido para dólares
35	DT_INTER	Data de internação, no formato aaaammdd
36	DT_SAIDA	Data de saída, no formato aaaammdd
37	DIAG_PRINC	Diagnóstico principal, segundo a CID
38	DIAG_SECUN	Diagnóstico secundário, segundo a CID
39	COBRANCA	Cobrança, segundo a tabela de motivos de cobrança
40	NATUREZA	Natureza da relação do hospital com o SUS
41	GESTAO	Indica o tipo de gestão do hospital: <ul style="list-style-type: none"> 0: Gestão estadual 1: Gestão plena municipal 2: Gestão plena estadual
42	MUNIC_MOV	Código do município onde se localiza o hospital
43	COD_IDADE	Unidade de medida da idade: <ul style="list-style-type: none"> 0: ignorada 2: dias 3: meses 4: anos
44	IDADE	Idade, na unidade do campo COD_IDADE
45	DIAS_PERM	Dias de permanência
46	MORTE	Indica se o paciente teve saída com morte: <ul style="list-style-type: none"> 0: Não 1: Sim

Outra tabela informa quais os procedimentos realizados durante a internação

CAMPO SERVIÇOS PROFISSIONAIS		
042	TIPO	Preencher (com até 2 dígitos) o tipo de vínculo, conf. tabela no item 5.7.3
043	CNPJ/CPF	Preencher com 14 dígitos o CNPJ/CPF do prestador (para o CPF preencher com zeros à esquerda)
044	ATO PROFISSIONAL	Preencher com 08 dígitos o código do procedimento.
045	TIPO DE ATO	Preencher c/ 02 dígitos o código tipo de ato, conf. tabela no item 5.7.3.1
046	QUANTIDADE DE ATOS	Preencher com 02 dígitos a quantidade de atos efetuados.
047	NOTA FISCAL	Preencher com 06 dígitos o número da nota fiscal do produto de OPM utilizado (ou quando RN ficar internado na UTI neonatal).
048	CPF DO DIRETOR GERAL/ CLÍNICO	Preencher com 11 dígitos o CPF do Dir. Geral ou Diretor Clínico do hospital.
049	PROCEDIMENTO REALIZADO	Preencher c/ o código do procedimento solicitado (08 dígitos). Caso tenha havido mudança de procedimento, preencher com o novo código do procedimento, lançado na 1ª. Linha do campo (Médico Auditor)
050	ESPECIALIDADE	Preencher com 02 dígitos o código da especialidade dos procedimentos realizados, conf. tabela no item 5.7.3.2
051	DATA DA INTERNAÇÃO	Preencher com 08 dígitos a data da internação (dd/mm/aaaa)
052	DATA DA SAÍDA	Preencher com 08 dígitos a data da alta (dd/mm/aaaa)

Tabelas auxiliares com códigos

Tipo de vínculo

Tipo	Descrição	Tipo	Descrição
1	OPM	22	Analgesia para realização de parto (pessoa jurídica)
2	Hemoterapia	23	Pediatra 1ª consulta (pessoa física)
3	SADT próprio do hospital	24	Pediatra 1ª consulta (pessoa jurídica)
4	Profissional com vínculo empregatício	25	Incentivo ao parto - componente i
5	Cooperativa de médicos	26	Nutrição enteral

6	Atendimento ao rn na sala de parto (pessoa física)	28	Anestesia em queimados (profissional c/ vínculo)
7	Profissional autônomo	29	Anestesia em queimados (profissional s/ vínculo)
8	Sadt sem vínculo com o hospital	30	Profissionais que possuem vínculo empregatício com estabelecimento de saúde
13	Sadt (próprio) transplante	31	Intercorrência do paciente médio e grande queimado
14	Profissional (sem vínculo) transplante	34	Processamento/preservação de órgãos para transplante – (PT GM-877/02, 09/5/02)
15	Sadt transplante (terceiros)	35	Notificação de causas externas e de agravos relacionados ao trabalho (pessoa jurídica – CNPJ – pt 88/02)
16	Atendimento ao rn na sala de parto (pessoa jurídica)	36	Incentivo ao registro civil de nascimento – (PT GM 938/02, 20/5/02)
17	Profissional (com vínculo) transplante	37	Hemodiálise -PJ
18	Diária de uti especializada	38	Instalação de Cateter Venoso Longa Permanência - PJ
19	Medicamentos para intercorrências pós-transplantes	39	Perfusionista – Pessoa Jurídica
20	Diária de acompanhante para idoso e unidade de cuidados intermediários neonatal	40	Perfusionista – Pessoa Física
21	Analgesia para realização de parto (pessoa física)	41	Retirada de Enxerto Ósseo Autógeno (PF/PJ)
6	Atendimento ao rn na sala de parto (pessoa física)	28	Anestesia em queimados (profissional c/ vínculo)
7	Profissional autônomo	29	Anestesia em queimados (profissional s/ vínculo)
8	Sadt sem vínculo com o hospital	30	Profissionais que possuem vínculo empregatício com estabelecimento de saúde
13	Sadt (próprio) transplante	31	Intercorrência do paciente médio e grande queimado
14	Profissional (sem vínculo) transplante	34	Processamento/preservação de órgãos para transplante – (PT GM-877/02, 09/5/02)
15	Sadt transplante (terceiros)	35	Notificação de causas externas e de agravos relacionados ao trabalho (pessoa jurídica – CNPJ – pt 88/02)
16	Atendimento ao rn na sala de parto (pessoa jurídica)	36	Incentivo ao registro civil de nascimento – (PT GM 938/02, 20/5/02)
17	Profissional (com vínculo) transplante	37	Hemodiálise -PJ
18	Diária de uti especializada	38	Instalação de Cateter Venoso Longa Permanência - PJ
19	Medicamentos para intercorrências pós-transplantes	39	Perfusionista – Pessoa Jurídica
20	Diária de acompanhante para idoso e unidade de cuidados intermediários neonatal	40	Perfusionista – Pessoa Física
21	Analgesia para realização de parto (pessoa física)	41	Retirada de Enxerto Ósseo Autógeno (PF/PJ)

Tipo de ato

Tipo de Ato	Descrição	Tipo de Ato	Descrição
14	Medicina Nuclear	42	Retirada De Órgãos Intermunicipal
15	Patologia Clínica	44	Processamento/Preservação Órgão Para Transplante (Pt 877/02)
16	Radiologia	45	Notificação De Causas Externas e de Agravos Relacionados Ao Trabalho (Pt 88/2)
17	Radioterapia	46	Incentivo Ao Registro Civil De Nascimento (Pt GM/MS 938/02)
18	Traçados Diagnósticos	47	Hemodiálise – PJ
19	OPM	48	Instalação de Cateter Venoso – Longa Permanência – PJ
20	Atendimento Ao Rn Na Sala De Parto	49	Perfusionista
21	Diária De Uti Especializada	50	Retirada de Enxerto Osseo Autogeno
22	Taxa De Sala De Transplante		

Tipo de Ato	Descrição	Tipo de Ato	Descrição
01	Cirurgião Ou Obstetra	27	Neurocirurgia
02	Primeiro Auxiliar Cirúrgico	30	Sadt Transplante
03	Segundo Auxiliar Cirúrgico	31	Cirurgião Transplante
04	Terceiro Auxiliar Cirúrgico	32	Sadt Pós-Transplante
05	Demais Auxiliares Cirúrgicos	33	Medicamentos Para Intercorrências Pós Transplantes
06	Anestesiasta	34	Diária De Acompanhante Para Idoso E Diária De Cuidados Intermediários Neonatal
07	Consulta Clínica	35	Analgesia Para Realização De Parto
08	Anatomia Patológica	36	Pediatra 1ª Consulta
09	Assistência Ventilatória	37	Incentivo Ao Parto - Componente
10	Cardioversão	38	Nutrição Enteral
11	Fisioterapia	39	Anestesia Para Paciente Queimado
12	Hemoterapia	40	Retirada De Órgãos Interestadual
13	Inaloterapia	41	Intercorrência Paciente Queimado

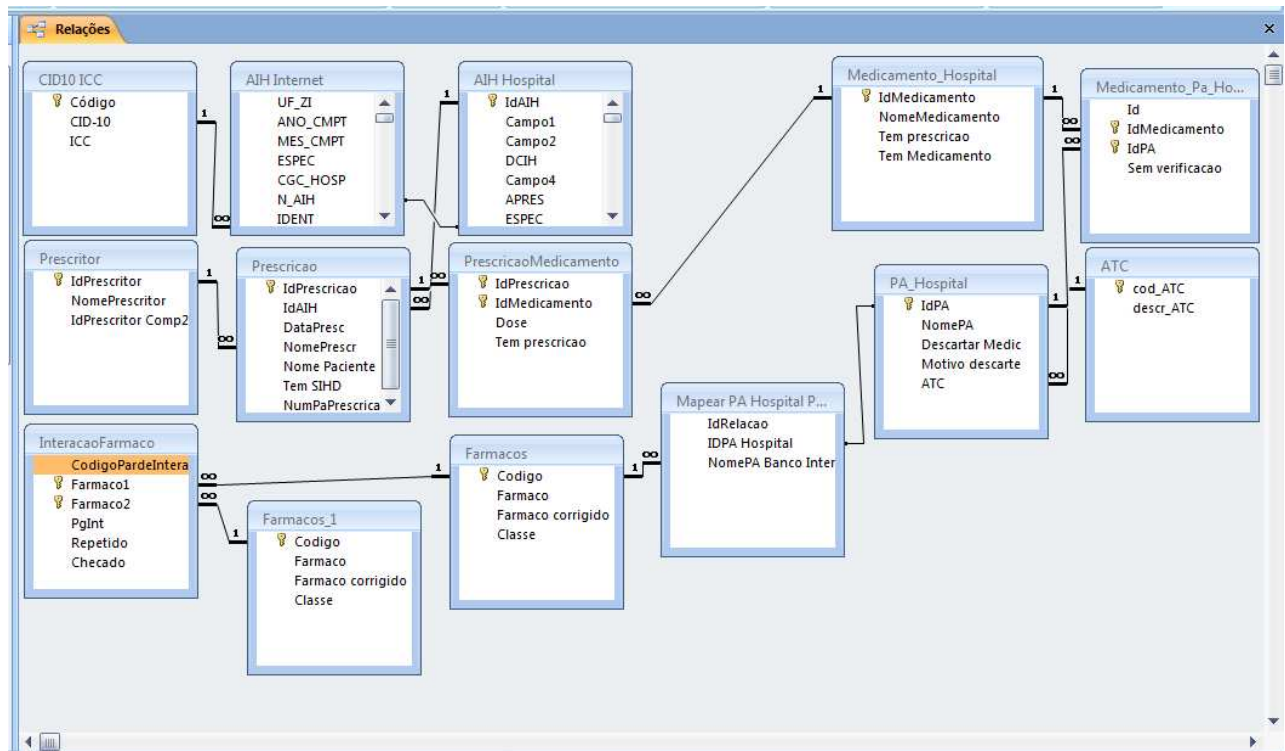
Especialidade

Código	Descrição	Código	Descrição
1	CIRURGIA	6	TISIOLOGIA
2	OBSTETRÍCIA	7	PEDIATRIA
3	CLÍNICA MÉDICA	8	REABILITAÇÃO
4	PACIENTES SOB-CUIDADOS PROLONGADOS	9	PSIQUIATRIA EM HOSPITAL DIA
5	PSIQUIATRIA		

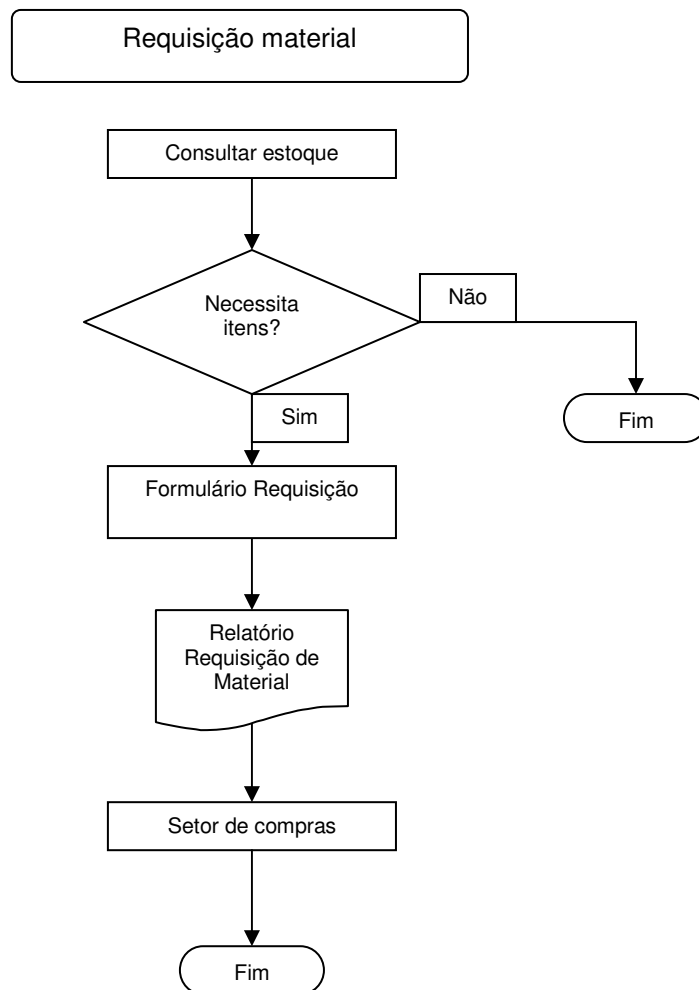
Motivo de cobrança

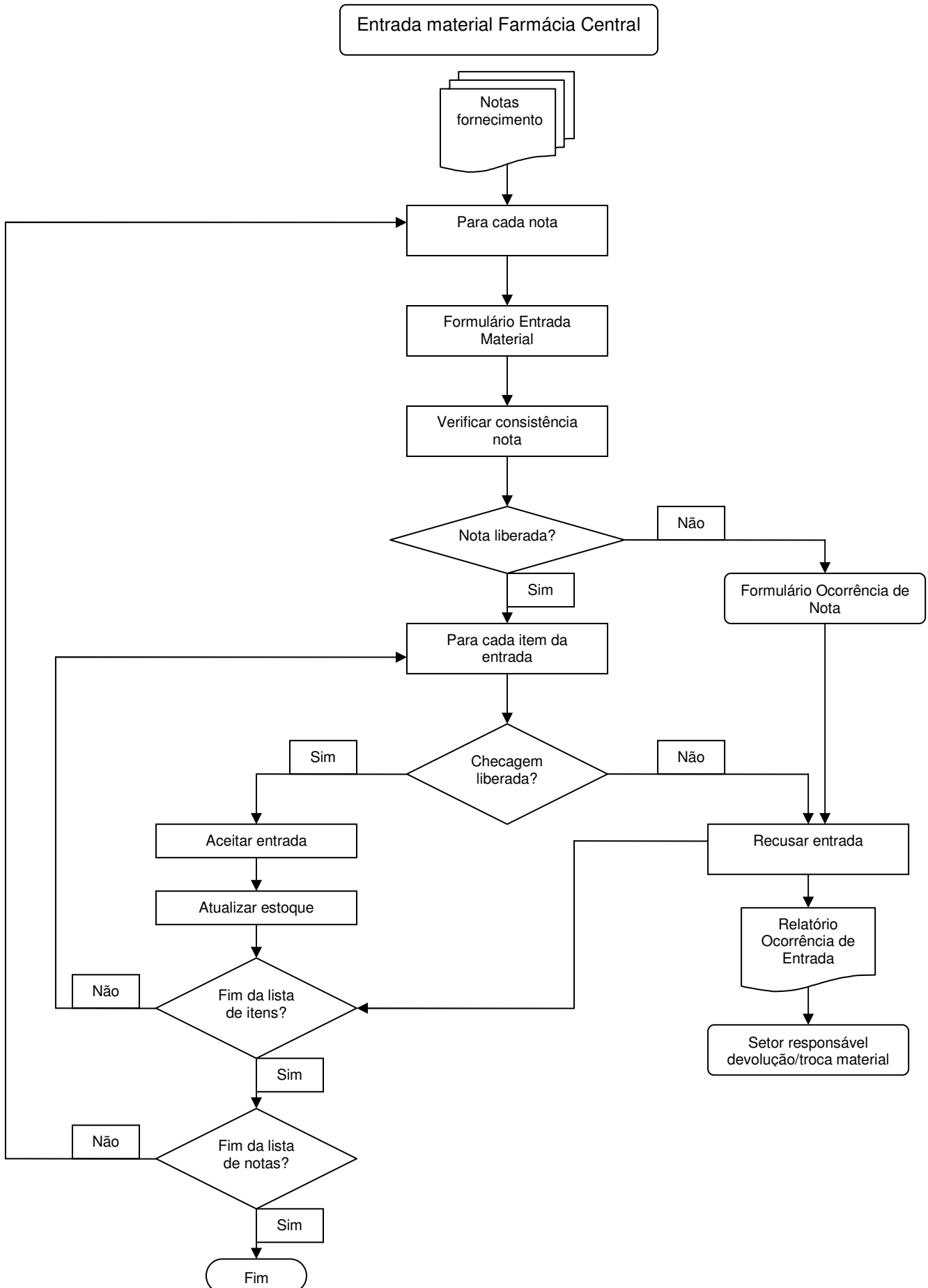
SE ALTA:		1.5	INTERNADO PARA DIAGNÓSTICO
1.1	CURADO	1.6	ADMINISTRATIVA
1.2	MELHORADO	1.7	POR INDISCIPLINA
1.3	INALTERADO	1.8	EVASÃO
1.4	A PEDIDO	1.9	PARA COMPLEMENTAÇÃO DE TRATAMENTO AMBULATORIAL
SE PERMANÊNCIA:		2.4	POR DOENÇA CRÔNICA
2.1	POR CARACTERÍSTICAS PRÓPRIAS DA DOENÇA	2.5	POR IMPOSSIBILIDADE DE VIVÊNCIA SÓCIO-FAMILIAR
2.2	POR INTERCORRÊNCIA DO PROCEDIMENTO	2.6	PARA OUTRA INTERNAÇÃO (OUTRO DIAGNÓSTICO)
2.3	POR MOTIVO SOCIAL		
SE TRANSFERÊNCIA:		3.5	OBSTETRÍCIA
3.1	TISIOLOGIA	3.6	BERÇÁRIO
3.2	PSIQUIATRIA	3.7	PEDIATRIA
3.3	CLÍNICA MÉDICA	3.8	ISOLAMENTO
3.4	CIRURGIA	3.9	OUTROS
SE ÓBITO COM NECRÓPSIA		SE ÓBITO SEM NECRÓPSIA	
4.1	Ocorrido dentro das <u>1as.</u> 48 horas, quando o paciente for internado em estado pré-agônico ou agônico.	5.1	Ocorrido dentro das 1as. 48 horas, quando o paciente for internado em estado pré-agônico ou agônico.
4.2	Ocorrido dentro das <u>1^{as}</u> 48 horas, quando o paciente não for internado em estado pré-agônico ou agônico.	5.2	Ocorrido dentro das 1 as 48 horas, quando o paciente não for internado em estado pré-agônico ou agônico.
4.3	Ocorrido a partir de 48 horas após a internação.	5.3	Ocorrido a partir de 48 horas após a internação.
4.4	Óbito da parturiente com permanência do RNascido	5.4	Óbito da parturiente com permanência do Recém Nascido
SE ALTA POR REOPERAÇÃO		6.5	Em cirurgia de emergência com menos de 24 da primeira cirurgia
6.1	Em politraumatizado com < de 24 horas da 1ª.cirurgia	6.6	Em cirurgia de emergência 24 a 48 horas após a primeira cirurgia.
6.2	Em politraumatizado 24 a 48 horas após a 1ª.cirurgia	6.7	Em cirurgia de emergência 48 a 72 horas após a primeira cirurgia.
6.3	Em politraumatizado 48 a 72 horas após a 1ª.cirurgia	6.8	Em cirurgia de emergência acima de 72 horas após a 1ª. cirurgia.
6.4	Em politraumatizado > de 72 hs. Após a 1ª. cirurgia	6.9	Em parturiente com permanência do Recém Nascido.
SE ALTA DA PACIENTE PUÉRPERA		7.1	Alta da paciente com permanência do RN

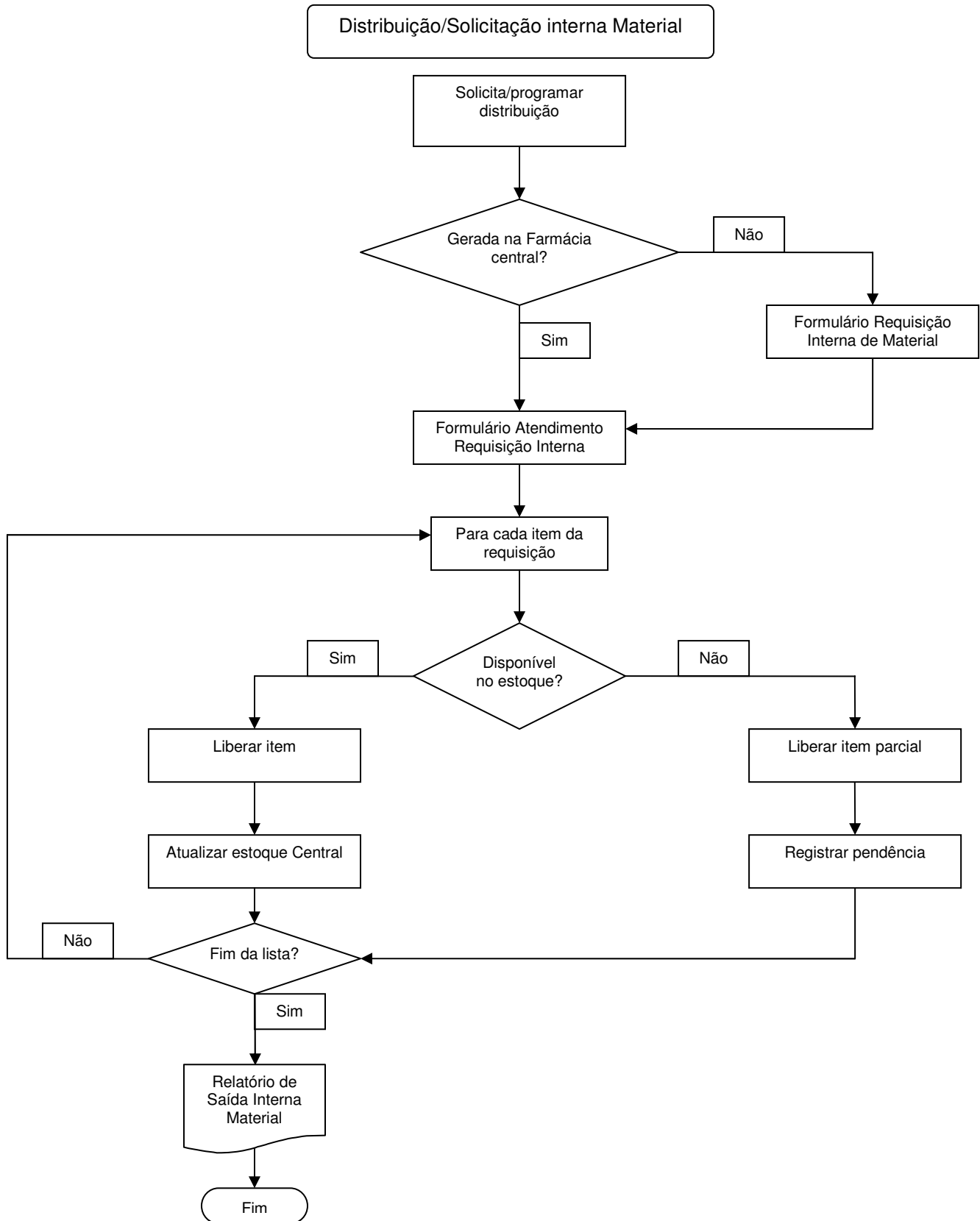
APÊNDICE B – Relacionamento das prescrições e AIH no banco de dados

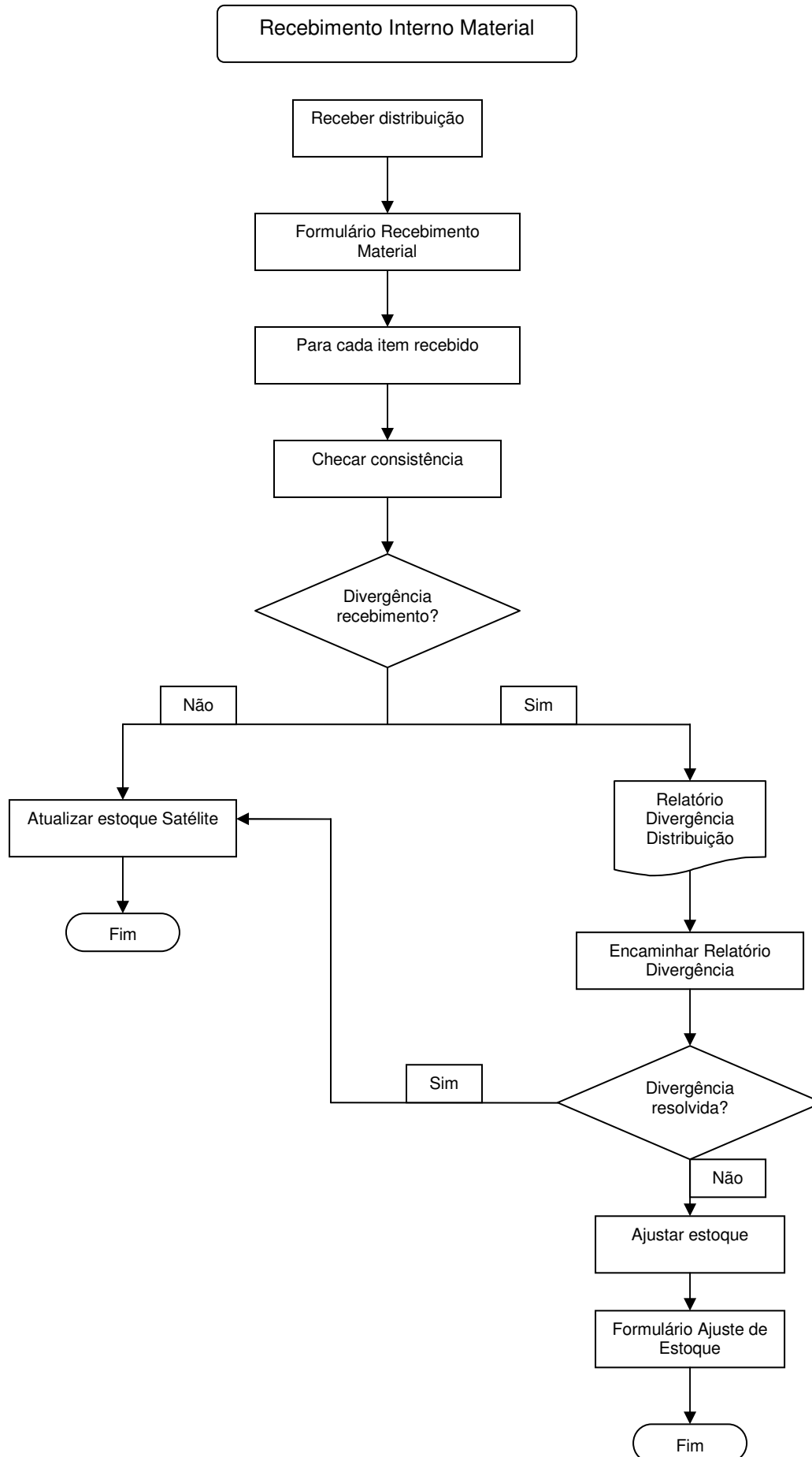


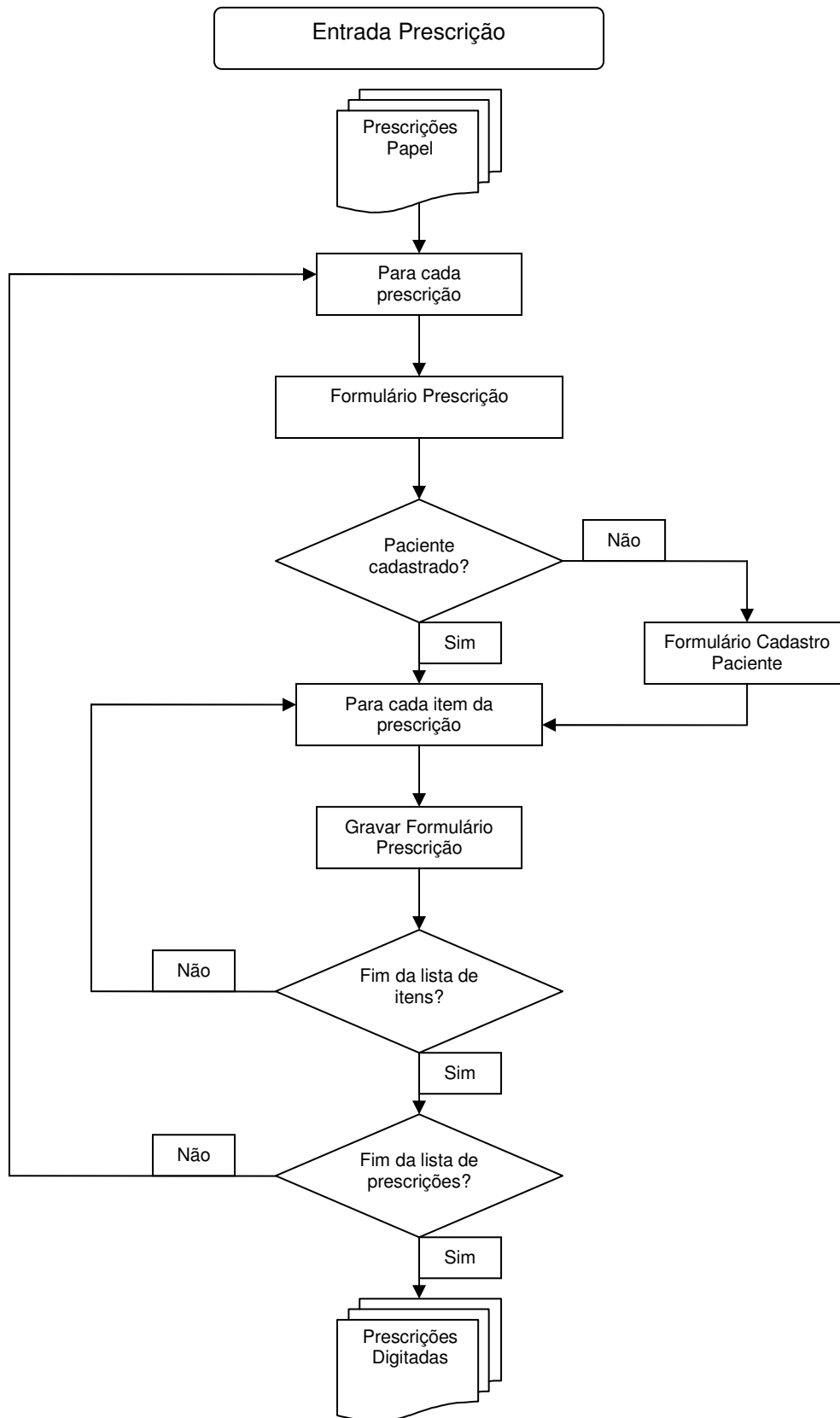
APÊNDICE C – Fluxo de informação do sistema de detecção de interações

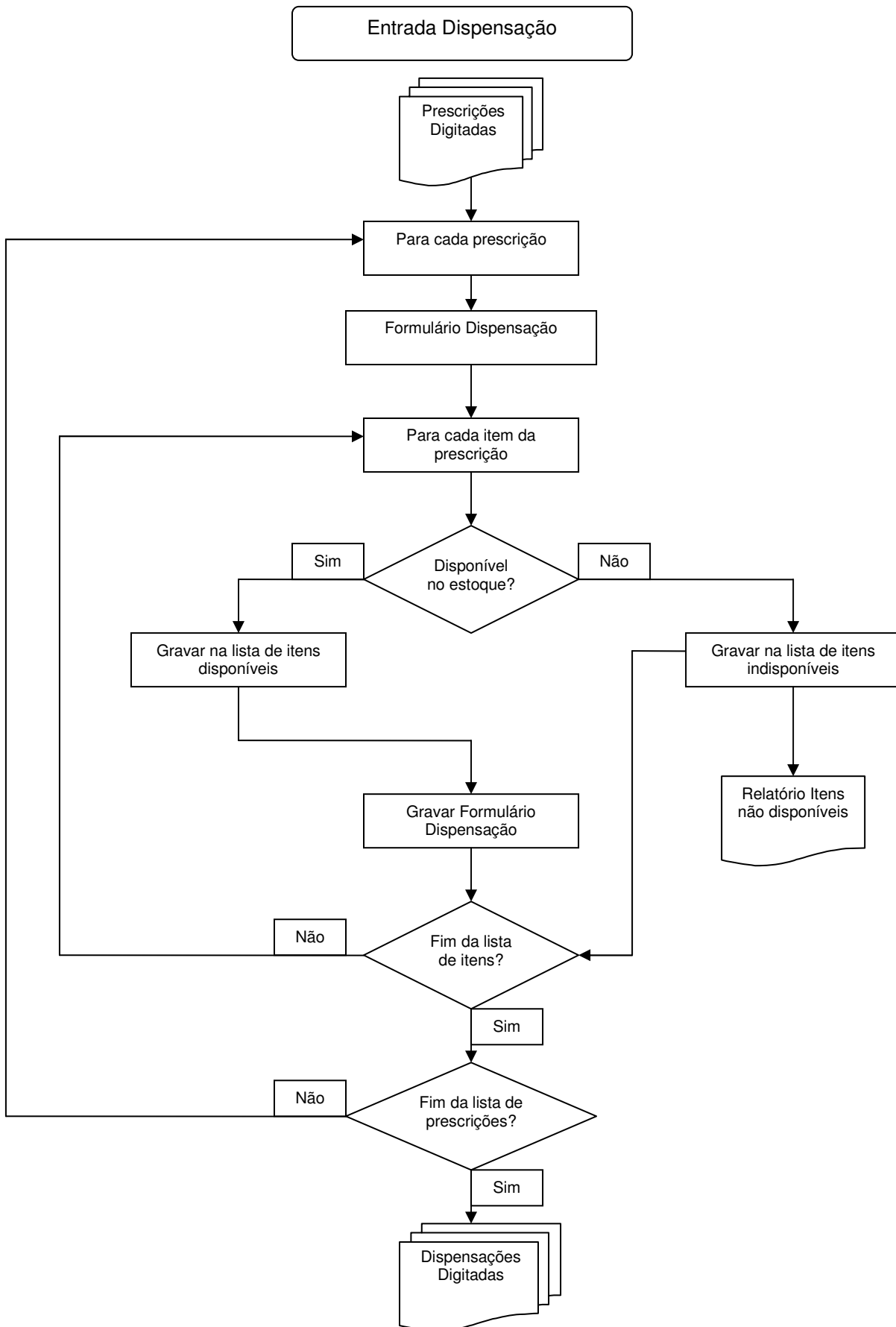


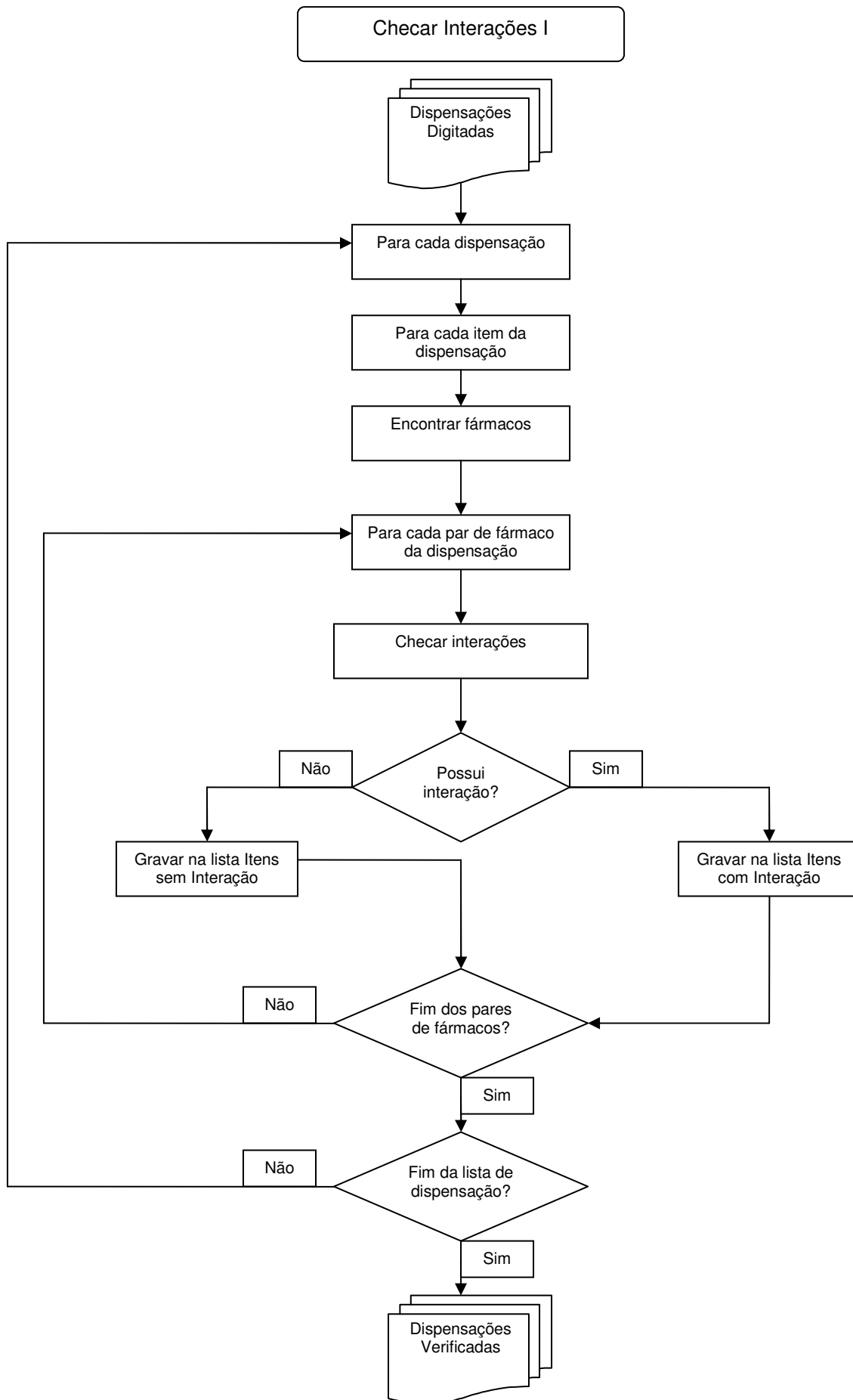


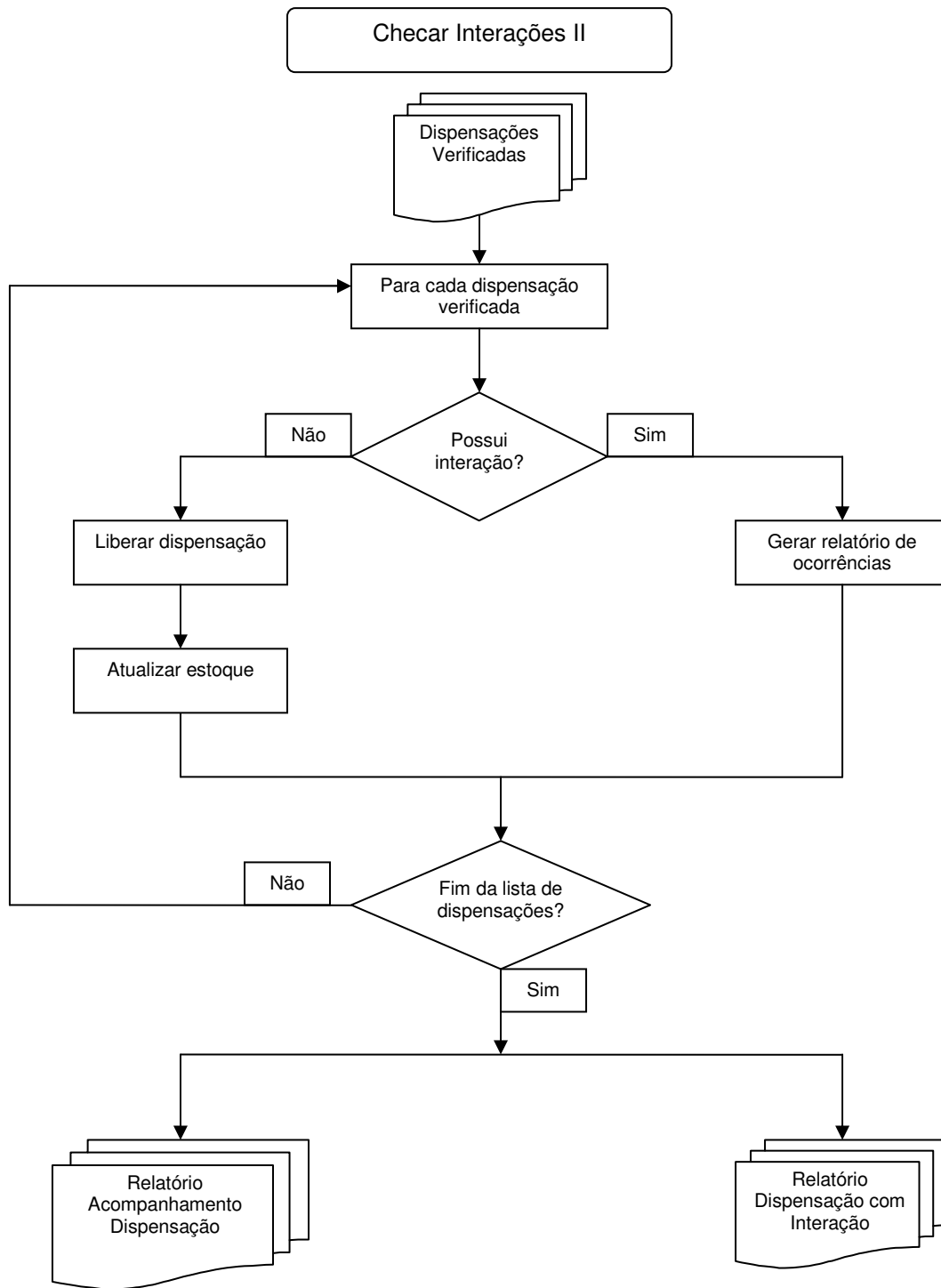


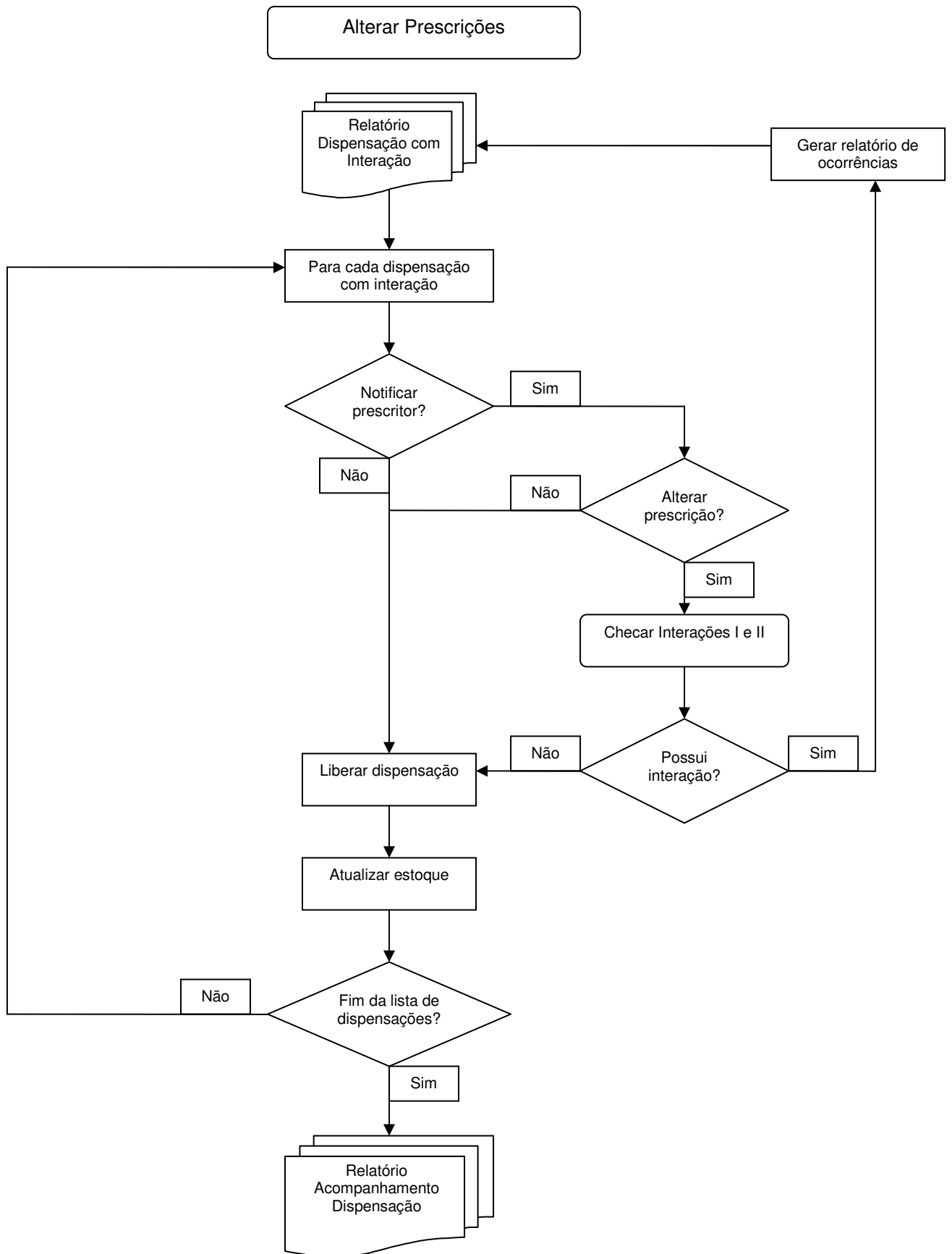


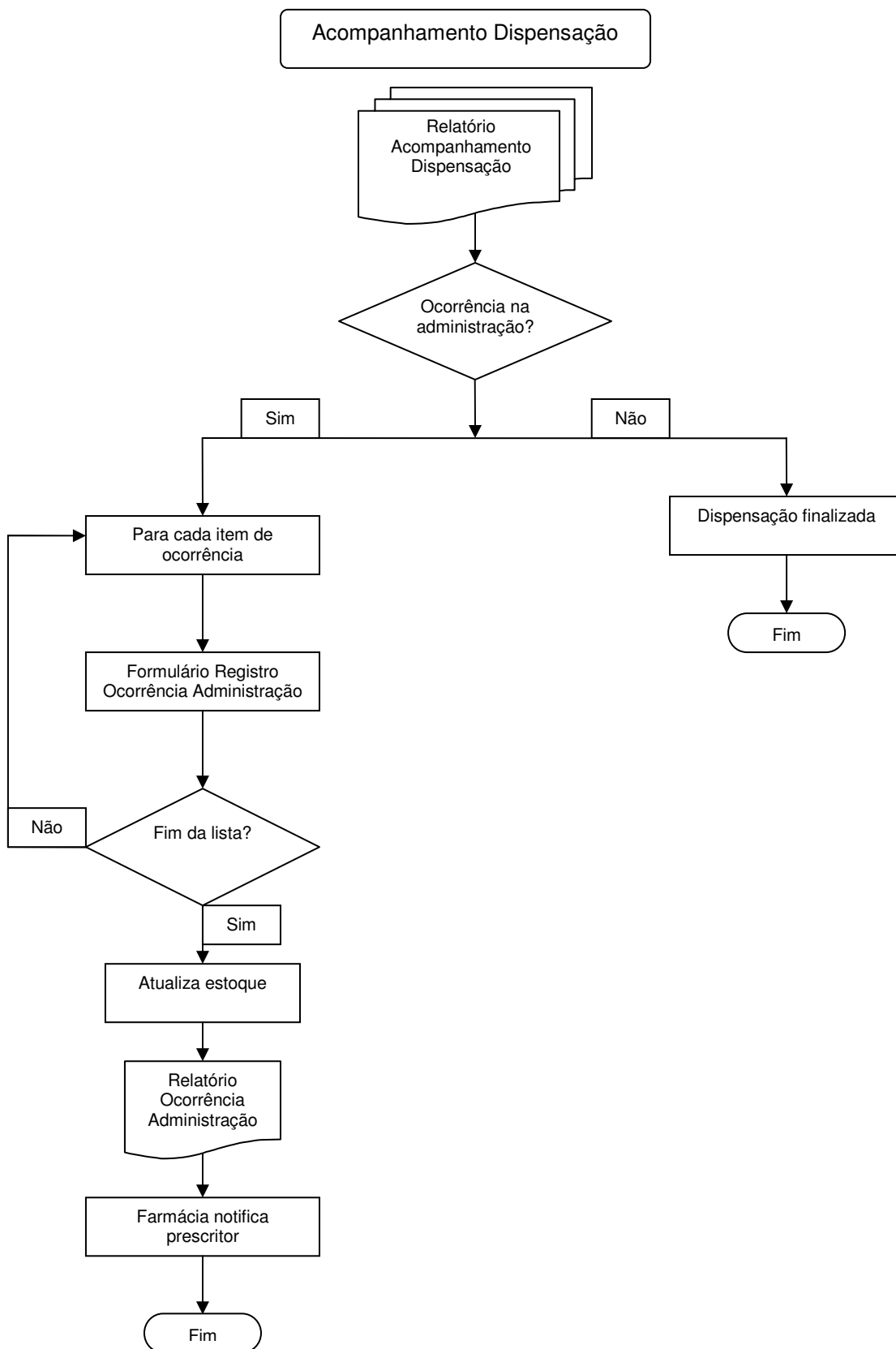












APÊNDICE D – Modelo de ficha de notificação de interação medicamentosa

ALERTA DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

CI No _____

sexta-feira, 7 de janeiro de 2011

ADVERTÊNCIA

As informações fornecidas têm caráter educativo, servem apenas para a orientação do profissional de saúde e são limitadas ao conhecimento expresso na literatura corrente. Nenhuma medida deverá ser tomada com base exclusivamente nas informações fornecidas e, quando feita, deverá levar em consideração as condições específicas do paciente bem como o julgamento do médico responsável.

Prezado Sr (a) _____

O seu paciente _____

está recebendo uma prescrição que contém os fármacos:

*digoxina*e *furosemida*

Uma interação potencial pode ocorrer entre estes dois fármaco

Distúrbios eletrolíticos induzidos pelos diuréticos podem predispor a arritmias digitálicas. Excreção urinária de potássio e magnésio é aumentada afetando o músculo cardíaco; outros fatores podem ser envolvidos.

Recomendações sugeridas

Informação ao prescritor: medir níveis plasmáticos de potássio e magnésio bem como níveis suplementares. Prevenir novas perdas diuréticas com restrição de sódio e potássio na dieta.

Para maiores esclarecimentos, favor entrar em contato com a equipe de farmácia pelo ramal

Obrigado

Decisão médica

- Usar um agente alternativo
- Ajustar empiricamente a dose de **digoxina**
- Ajustar empiricamente a dose de **furosemida**
- Alterar o horário de administração de **digoxina**
- Alterar o horário de administração de **furosemida**

Aceitar mas com outro procedimento
Detatalhar

Não aceitar a recomendação
Detatalhar

Assinatura

APÊNDICE E – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Resolução nº 196, de 10 de Outubro de 1996, sendo o Conselho Nacional de Saúde.

O presente termo em atendimento à Resolução 196/96, destina-se a esclarecer ao participante da pesquisa intitulada "Avaliação do impacto de um sistema de detecção de interações medicamentosas no tempo e custo de pacientes internados no Hospital Geral de Vitória da Conquista, Bahia", sob responsabilidade dos pesquisadores Cristiano Soares de Moura e Níliá Maria de Brito Lima Prado, os seguintes aspectos:

Introdução: Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa "Avaliação do impacto de um sistema de detecção de interações medicamentosas no tempo e custo de pacientes internados no Hospital Geral de Vitória da Conquista, Bahia". Se decidir participar dela, é importante que leia estas informações sobre o estudo e o seu papel nesta pesquisa. É preciso entender a natureza e os riscos da sua participação e dar o seu consentimento livre e esclarecido por escrito.

Objetivos: O objetivo deste estudo é avaliar a utilização de um programa de computador capaz de prevenir a ocorrência de interações medicamentosas em prescrições. Interações medicamentosas podem ocorrer quando um medicamento interfere na forma de agir do outro medicamento.

Metodologia: Se concordar em participar deste estudo as informações do seu prontuário, incluindo as receitas médicas, serão coletadas pelos pesquisadores do projeto. Os dados servirão para analisar os benefícios do programa de computador.

Justificativa e Relevância: Existem muitas interações medicamentosas e os profissionais de saúde (médico, farmacêuticos, enfermeiros, etc.) não conseguem memorizar todas elas. Por isso, o programa de computador pode ajudar, alertando os profissionais sobre os possíveis efeitos das interações e quando elas podem ocorrer.

Participação: sua participação consiste no seu consentimento para que os pesquisadores acessem seu prontuário médico e suas receitas médicas.

Desconfortos e riscos: O estudo não oferece risco ao paciente. Qualquer alteração no tratamento, sugerida pelo programa, será previamente discutida e aprovada pelo seu médico.

Confidencialidade do estudo: Toda a informação obtida é considerada CONFIDENCIAL e estará sob guarda dos pesquisadores responsáveis. Os resultados obtidos com a entrevista, quando divulgados, serão apresentados SEM NENHUMA IDENTIFICAÇÃO INDIVIDUAL. Após o término da investigação e publicação dos resultados todo o material será destruído.

Benefícios: O programa poderá ou não trazer benefícios a você, mas as informações obtidas por meio do estudo poderão ser importantes para a avaliação da utilidade do programa de computador no hospital.

Dano advindo da pesquisa: a pesquisa não lhe trará nenhum dano ou prejuízo, uma vez que seus dados permanecerão em sigilo.

Garantia de esclarecimento: Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Participação Voluntária: A sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com o Hospital. Você não terá nenhum gasto com a sua participação no estudo e também não receberá pagamento pela sua participação. Você não receberá cobrança por nenhum tratamento e exame adicional ou qualquer outro procedimento feito durante o estudo.

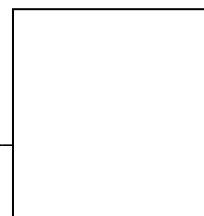
Consentimento para participação:

Eu,

li e/ou ouvi a leitura dos esclarecimentos acima e compreendi para que serve o estudo e qual procedimento a que serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo.

Concordo em participar do estudo.

Assinatura do Participante _____



Nome da pessoa ou responsável legal _____

Polegar direito

COMPROMISSO DO PESQUISADOR

Eu discuti as questões acima apresentadas com cada participante do estudo. É minha opinião que cada indivíduo entenda os riscos, benefícios e obrigações relacionadas a esta pesquisa.

Vitória da Conquista, Data: __/__/__

Assinatura do Pesquisador

Para maiores informações, pode entrar em contato com:

CRISTIANO SOARES DE MOURA e NÍLIA MARIA DE BRITO LIMA PRADO

Telefones: (77) 34240350 e (77) 34273849

APÊNDICE F – Resumo do artigo publicado no periódico Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences

J Pharm Pharmaceut Sci (www.cspsCanada.org) 12(3) 266 - 272, 2009

Drug-Drug Interactions Associated with Length of Stay and Cost of Hospitalization

Cristiano Moura^{1,2}, Francisco Acurcio², Najara Belo¹

¹Multidisciplinary Institute of Health, Federal University of Bahia, Vitória da Conquista, Brazil.

²Social Pharmacy Department, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

Received, May 15, 2009, Accepted, September 22, 2009, Published, September 22, 2009.

ABSTRACT

Purpose To evaluate the prevalence of drug-drug interactions (DDI) in hospitalized patients and to identify associated risk factors. **Methods** A retrospective cross-sectional analysis of prescription data and medical records from a public hospital in Brazil was conducted to identify potential DDI. Inappropriate drug combinations were identified and classified with a standard drug interaction source. Primary diagnoses were classified with Charlson Comorbidity Index (CCI). Sex, age, polypharmacy and length of stay, among other variables, were correlated with the frequency of potential DDI. **Results** The study included 589 patients and 3,585 prescriptions. Thirty-seven percent of the patients were exposed to at least one potential interaction during their stay in the hospital. The most frequent interacting pair was Digoxin+Furosemide (11%). In univariate analysis, several variables were associated with DDI, including sex, age, number of prescribed drugs, length and cost of hospitalization and CCI. Multivariate analysis showed that the adjusted odds of being prescribed a potential DDI among patients in polypharmacy was almost five-fold that of patients taking fewer than five drugs. Further, length of stay, CCI and cost of hospitalization were independently associated with DDI. **Conclusion** Analysis of prescription data found that a substantial number of potential DDI were identified. Results of this study indicate that DDI is associated with number of prescribed drugs, increased duration of stay in the hospital and cost, which suggests that DDI are a significant clinical and economic problem. Potential harm to patients could be avoided.

APÊNDICE G – Resumo do artigo aceito na revista Clinical Drug Investigation.

1

Potential Drug-Drug Interactions Associated with Prolonged Stays in the Intensive Care Unit

Cristiano Moura MSc^{1,2}, Níliá Prado BSc², Francisco Acurcio ScD³

¹Multidisciplinary Institute of Health, Federal University of Bahia, Vitória da Conquista, Brazil

²General Hospital of Vitória da Conquista, Vitória da Conquista, Brazil

³Social Pharmacy Department, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

* Correspondence to: Cristiano Moura, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Campus Antnio Teixeira, Universidade Federal da Bahia, Av. Olivia Flores, 3000, CEP: 45055-090, Vitória da Conquista, Bahia, Brazil. Tel: + 55 77 34240093 - Fax: + 55 77 34240102

e-mail: cmmoura@ufba.br

Drug interactions and length of stay in the ICU

ABSTRACT

Introduction and objectives: Drug-drug interactions are one cause of adverse drug events and can cause harm to hospitalized patients. Little has been done to study the relationship between potential DIs and an increased length of stay in the intensive care unit (ICU). The aim of this study was to determine the frequency of potential DIs in a hospital and to determine whether it is associated with the length of ICU stay (LOS). **Methods:** This retrospective cohort study was conducted from January to December 2007 in the Intensive Care Unit of the General Hospital of Vitória da Conquista, Brazil. The study population comprised all patients over 18 years of age admitted to the hospital's ICU. Demographic and prescription data were collected from medical files. All prescriptions administered during the period were examined. Potential DIs were identified and classified according to the book Drug Interaction Facts. The median LOS was determined by the Kaplan-Meier method and Cox Proportional Hazards models were fitted to analyze the relationship between potential DIs and the LOS. **Results:** The study population comprised 236 adults, 158 (67%) of them men, between the ages of 18 and 96 years, with a mean age of 50±20 years. Among patients with at least one interaction, the median LOS was 12 days, in comparison to 5 days among those with no interactions ($p<0.00$). Multiple Cox Proportional regression analyses showed that a prolonged ICU stay is positively associated with DIs (HR: 0.54; 95% CI=0.37-0.80; $p<0.00$). This association was true even after controlling for the cost of hospitalization, the number of procedures and the number of prescribed drugs. **Conclusion:** In this study, DIs were found to be associated with a longer ICU stay. Given that the LOS is an important indicator of the quality of health care delivered and that DIs are considered avoidable, specific measures are necessary to increase the recognition of DIs. E-prescriptions and dispensing programs associated with a drug interaction knowledge base can help health professionals identify hazardous drug combinations.

Keywords: drug interactions, prescriptions, length of ICU stay

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

APÊNDICE H – Lista de resumos publicados em anais de congressos

1. MOURA, C.S.; ACURCIO, F.A.; GUIMARAES, P.L.; BONFIM, J.O. Economic Burden of Drug Interactions Among Hospitalized Patients. In: International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, 2010, Brighton, Reino Unido. Proceedings.... San Francisco : ISPE. v. 19. p. S290.
2. MOURA, C.S.; PRADO, N.L.; FERRAZ, K.O.; CAJAÍBA, L.S.; PORTO, P.N.; ACURCIO, F.A. Avaliação de Monitoramento Terapêutico na Prevenção de Interações Medicamentosas Potenciais em Ambiente Hospitalar. In: III Fórum Internacional sobre Segurança do Paciente: Erros de Medicação, 2010, Ouro Preto.
3. MOURA, C.S.; ACURCIO, F.A.; BONFIM, J.O.; SANTOS, L.A.; TAVARES, L.S.; PAIVA, NA. O uso do Sistema de Informação Hospitalar para estudos de farmacoepidemiologia. In: VII Congresso Brasileiro de Farmácia Hospitalar, 2009, Belo Horizonte.
4. MOURA, C.S.; PRADO, N.L.; FERNANDES, D.D.; GUIMARAES, P.L.; NEVES, E.C.; BELO, N.O. Análise de interação medicamentosa potencial em prescrição de pacientes idosos hospitalizados. In: VII Congresso Brasileiro de Farmácia Hospitalar, 2009, Belo Horizonte.
5. MOURA, C.S.; ACURCIO, F.A.; BELO, N.O.; TAVARES, L.S.; BONFIM, J.O.; SANTOS, L.A.. In: International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, 2009, Providence, RI. Proceedings.... San Francisco : ISPE. v. 18. p. S144-S144.
6. MOURA, C.S.; ACURCIO, F.A.; FERNANDES, D.D.; GUIMARAES, P.L.; NEVES, E.C.; BELO, N.O. Impact of Potential Adverse Drug Interactions on Length of Intensive Care Unit Stay, 2009, Istambul, Turquia.
7. MOURA, C.S.; ACURCIO, F.A.; BONFIM, J.O.; SANTOS, L.A.; TAVARES, L.S.; PAIVA, NA.; GUIMARAES, P.L. Impacto de interação medicamentosa potencial nos custos de hospitalização. In: 3o Congresso Brasileiro sobre o Uso Racional de Medicamentos, 2009, Fortaleza. Resumos do 3o Congresso Brasileiro sobre o Uso Racional de Medicamentos, 2009. v. 1. p. 73-74.

8. MOURA, C.S.; ACURCIO, F.A.; BONFIM, J.O.; SANTOS, L.A.; TAVARES, L.S.; PAIVA, NA.; GUIMARAES, P.L. Medicamentos inapropriados para idosos: frequência em ambiente hospitalar. In: 3o Congresso Brasileiro sobre o Uso Racional de Medicamentos, 2009, Fortaleza. Resumos do 3o Congresso Brasileiro sobre o Uso Racional de Medicamentos, 2009. v. 1. p. 82.

9. MOURA, C.S.; ACURCIO, F.A.; BONFIM, J.O.; BELO, N.O.; SANTOS, L.A.; TAVARES, L.S.; SANTANA, M.S. Interações medicamentosas entre pacientes idosos em um hospital de médio porte do interior da Bahia.. In: XVIII IEA World Congress of Epidemiology & VII Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2008, Porto Alegre. Revista Brasileira de Epidemiologia. São Paulo : Abrasco, 2008. p. 76-76.

10. MOURA, C.S.; ACURCIO, F.A.; BELO, N.O. Abstracts of the 24th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. In: 24th International Conference Pharmacoepidemiology, 2008, Copenhagen, Dinamarca. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. San Francisco : ISPE. v. 17. p. S46-S46.

ANEXO A – Tabelas de classificação do *Chronic Disease Score*¹

RdRisk Class	Representative Drug Class(es)
Acne, pediatric	Anti-acne peroxides, anti-acne tretinoin, retinoids, topical macrolides
Allergic rhinitis, pediatric	Anti-inflammatory glucocorticoids
Amino acid disorders, pediatric	Amino acids
Anxiety and tension, adult	Salicylate combinations, barbiturates, benzodiazepines, meprobamate, miscellaneous hypnotics, paraldehyde
Anxiety and tension, pediatric	Anticholinergics, benzodiazepines
Asthma, adult	Anti-inflammatory glucocorticoids, isoproterenol, bronchodilators, cromolyn, xanthines
Asthma, pediatric	Anti-inflammatory glucocorticoids, bronchodilators, cromolyn, xanthines
Attention deficit disorder, pediatric	Anorexics/analeptics
Bipolar disorder, adult and pediatric	Lithium
Cardiac disease, adult	Class I a antiarrhythmic, Class I c antiarrhythmics, Class III antiarrhythmic, procainamide, disopyramide, quinidine, vasodilator nitrates, diuretic loops
Cardiac disease, pediatric	Beta adrenergic blockers, Class I a antiarrhythmic, Class I c antiarrhythmics, Class III antiarrhythmic, digitalis glycosides, dipyridamole, procainamide, vasodilator nitrates, calcium channel blockers, diuretic loop
Central line supplies, pediatric	Fibrinolytic antagonists, heparin
Congenital adrenal hypoplasia, pediatric	Anti-inflammatory glucocorticoids
Coronary/peripheral vascular disease, adult	Antiplatelet, oral anticoagulants, trenal
Cystic fibrosis, adult	Anti-inflammatory glucocorticoids, enzymes
Cystic fibrosis, pediatric	Aminoglycosides, quinolones, antibiotic urinary tract anti-infective agents, mucolytics
Depression, adult	Monoamine oxidase inhibitors, phenothiazine combinations, tricyclic anti-depressants, SSRIs
Depression, pediatric	Monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants,
Diabetes, adult	biguanides, insulins, sulfonylureas
Diabetes, pediatric	Insulins
Eczema, pediatric	Anti-inflammatory glucocorticoids, antipruritus combinations, topical steroids
Epilepsy, adult	Anti-convulsants
Epilepsy, pediatric	Anticonvulsant barbiturate + cogenerators, hydantoins
ESRD, adult	Marrow stimulants, human erythropoietin
Gastric acid disorder, adult	Histamine H ₂ blockers, prostaglandins, proton pump inhibitor
Gastric acid disorder, pediatric	Histamine H ₂ blockers, proton pump inhibitor
Gout, adult	colchicine, uric acid inhibitors
Growth hormone deficiency, pediatric	Human growth hormone
Heart disease/hypertension, adult	Beta adrenergic blockers, dopamine, calcium channel blockers
Hemophilia, pediatric	Hemostatics
HIV, adult and pediatric	Miscellaneous anti-protozoal, antivirals, pentamidine
Hyperlipidemia, adult and pediatric	Antilipemic dofibrate, antilipidemic exchange resins, HMG coagulant reductase inhibitors
Hypertension, adult	Ace inhibitors, antihypertensive vasodilators, clonidine, ganglionic blockers, guanethidine, methyldopa, rauwolfia alkaloids, alpha/beta blockers, diuretic combinations, diuretic k ⁺ depleting agents, diuretic k ⁺ sparing agents
Immunodeficiency, pediatric	Immune serums
Iron overload, pediatric	Heavy metal antagonists
Intractable bowel syndrome, adult and pediatric	Sulfonamides

(Continues)

¹ Reproduzido de: FISHMAN, P. A. et al. Risk adjustment using automated ambulatory pharmacy data: the RxRisk model. *Med Care*, v. 41, n. 1, p. 84-99, Jan 2003.

RdRisk Class	Representative Drug Class(es)
Lead poisoning, pediatric	Heavy metal antagonists
Liver disease, adult and pediatric	Ammonia detoxicants
Malabsorption, pediatric	Dietary supplements
Malignancies, adult	Leucovorin, monoclonal, miscellaneous anti-nauseants, antineoplastic alkylating, antineoplastic antibiotics, antineoplastic mao inhibitors, antineoplastic progesterones, antineoplastic pyrimidines, antineoplastics misc, bladder protectant, methotrexate, purine antimetabolites, colony stimulating factors
Malignancies, pediatric	Leucovorin, miscellaneous anti-nauseants, anti-neoplastics: alkylating, antibiotics, MAO inhibitors, pyrimidines, methotrexate, purine anti-metabolites, colony stimulating factors
Ostomy, pediatric	Ostomy supplies
Pain and inflammation, pediatric	Antiinflammatory non steroidal
Pain, pediatric	Acetaminophen combinations, narcotic agonist/antagonists, narcotic analgesics, propoxyphene, salicylate combinations
Parkinsons disease, adult	Dopamine, MAO b inhibitors
Pituitary hormone, pediatric	Pituitary hormones
Psychotic illness, adult and pediatric	Miscellaneous antipsychotics, butyrophenones, phenothiazines, thiothixenes
Renal disease, adult	Potassium removing resins
Renal disease, pediatric	Marrow stimulants, Potassium removing resins, dietary supplements, human erythropoietin
Rheumatoid arthritis, adult and pediatric	Antiinflammatory glucocorticoids, gold salts-injectable, gold salts-oral
Sickle cell anemia, pediatric	Penicillin derivatives, vitamin combinations
Steroid dependent diseases, pediatric	Anti-inflammatory glucocorticoids, thyroid replacement
Thyroid disorder, adult	Thyroid replacement
Tracheostomy, pediatric	Mechanical devices
Transplant, adult	Immunosuppressive agents
Transplant, pediatric	Monoclonalpurine anti-metabolites, immunosuppressive agents
Tuberculosis, adult	Anti-tuberculosis antibiotics, isoniazide

ANEXO B – Pesos atribuídos empiricamente às doenças no CDS²

Variable Label	Parameter Estimate	Standard Error	P value
Adult RxRisk Factors			
Anxiety and tension	922.37	23.81	0.0001
Asthma	774.85	24.55	0.0001
Bipolar disorder	857.81	103.74	0.0001
Cardiac disease	2574.47	35.96	0.0001
Coronary/peripheral vascular disease	2662.23	56.51	0.0001
Cystic fibrosis	5100.00	209.49	0.0001
Depression	1188.59	21.98	0.0001
Diabetes	2229.10	36.52	0.0001
Epilepsy	1774.11	61.82	0.0001
ESRD	30941.00	428.78	0.0001
Gastric acid disorder	1413.26	27.08	0.0001
Glaucoma	805.77	60.56	0.0001
Gout	1147.71	65.90	0.0001
Heart disease/hypertension	711.49	24.47	0.0001
HIV	12149.00	267.55	0.0001
Hyperlipidemia	611.47	38.36	0.0001
Hypertension	622.14	22.19	0.0001

(Continues)

² Reproduzido de: FISHMAN, P. A. et al. Risk adjustment using automated ambulatory pharmacy data: the RxRisk model. **Med Care**, v. 41, n. 1, p. 84-99, Jan 2003.

Variable Label	Parameter Estimate	Standard Error	P value
Irritable bowel syndrome	1159.11	107.39	0.0001
Liver failure	9365.55	267.84	0.0001
Malignancies	4088.35	64.22	0.0001
Parkinsons disease	2658.37	353.02	0.0001
Psychotic illness	2420.26	46.47	0.0001
Renal disease	25372.00	533.97	0.0001
Rheumatoid arthritis	1395.73	39.37	0.0001
Thyroid disorder	359.49	31.15	0.0001
Transplant	10364.00	258.16	0.0001
Tuberculosis	2610.97	201.77	0.0001
Pediatric RxRisk Factors			
Acne	240.37	55.76	0.0001
Allergic rhinitis	319.55	56.29	0.0001
Amino acid disorders	17413.00	1631.12	0.0001
Anxiety and tension	1769.33	175.71	0.0001
Asthma	600.66	58.14	0.0001
Attention deficit disorder	471.77	56.96	0.0001
Bipolar disorder	1151.04	337.28	0.0006
Cardiac disease	2914.48	209.35	0.0001
Central line supplies	11808.00	1035.07	0.0001
Congenital adrenal hypoplasia	2246.44	770.21	0.0035
Cystic fibrosis	5054.63	265.34	0.0001
Depression	1123.95	90.02	0.0001
Diabetes	2196.17	222.46	0.0001
Eczema	167.79	47.39	0.0004
Epilepsy	2411.72	160.73	0.0001
Gastric acid disorder	2339.19	143.67	0.0001
Growth hormone deficiency	11979.00	588.42	0.0001
HIV	12149.00	267.55	0.0001
Irritable bowel syndrome	1159.11	107.39	0.0001
Immunodeficiency	3669.82	1397.31	0.0086
Liver disease	2441.04	520.18	0.0001
Malignancies	14172.00	415.74	0.0001
Pain	1012.57	148.63	0.0001
Pain and inflammation	363.02	68.67	0.0001
Pituitary hormone	740.13	284.23	0.0092
Psychotic illness	744.89	371.19	0.0448
Renal disease	28369.00	941.16	0.0001
Rheumatoid arthritis	627.31	443.53	0.1573
Sickle cell anemia	618.89	194.92	0.0015
Steroid dependent diseases	1052.09	127.41	0.0001
Thyroid disorder	1385.78	264.60	0.0001
Transplant	9110.11	834.54	0.0001

**ANEXO C – Aprovação do projeto no Comitê de Ética do Hospital
Universitário Professor Edgard Santos - UFBA**



Universidade Federal da Bahia
Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos
Rua Augusto Viana, s/n -Canela - CEP: 40.110-060 – Salvador - Bahia
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP
Tel.: (71) 3339-6394 FAX: (71) 3339-6228

FORMULÁRIO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos avaliou o Projeto FR – 125683 na reunião do dia 8 de maio de 2007 e o seu parecer foi aprovado com recomendações. Ressalta-se que as modificações, sugeridas por este Comitê, foram atendidas pela Pesquisadora, tendo seu parecer final como **APROVADO**.

Título do Projeto de Pesquisa: “Avaliação do uso de tecnologia de informação na prevenção de ocorrência de interações medicamentosas em ambiente hospitalar.”

Pesquisador Responsável: Dr.^a Najara de Oliveira Belo.

Data do Parecer Final: 21 de maio de 2007.

Parecer Final: APROVADO.

Maria Cristina Teixeira Cangussu
Dr.^a Maria Cristina Teixeira Cangussu
Coordenadora do Comitê de Ética do Complexo HUPES

Cristiano Soares de Moura
Cristiano Soares de Moura
Professor de Epidemiologia
Núcleo de Epidemiologia e Saúde Coletiva (NESCO)
IBIS-UFBA