UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Campus de Araraquara

Internações hospitalares por Reações Adversas a Medicamentos (RAM) em um hospital de ensino

Fabiana Rossi Varallo

Araraquara – SP
2010

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Campus de Araraquara

Internações hospitalares por Reações Adversas a Medicamentos (RAM) em um hospital de ensino

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Pesquisa e Desenvolvimento de fármacos e medicamentos

Orientada: Fabiana Rossi Varallo
Orientadora: Profª Drª Cleópatra da Silva Planeta
Co-orientadora: Profª Drª Patrícia de Carvalho Mastroianni

Araraquara – SP

2010

Dedicatória

Ao meu pai e à minha mãe, que me ensinaram que obstáculos existem para serem superados paulatinamente, um a um, para que a vitória seja alcançada por mérito próprio, com determinação e empenho.

À minha irmã, Giovanna, que me mostra todos os dias que quando as atividades são feitas com amor, o sucesso e a realização são conseqüências desta dedicação.

À minha avozinha, que sempre acreditou em mim e me incentivou, mesmo nos sonhos mais inconseqüentes que já tive.

Ao meu namorado, por compreender minhas ausências em momentos importantes e por apoiar incondicionalmente minhas decisões.

À Profª Drª Cleópatra, que aceitou o desafio de orientar em uma linha de pesquisa inovadora e confiou em minha capacidade para desenvolvê-la.

À Profª Drª Patrícia, por não hesitar em me orientar, por trabalhar comigo em horário integral e extra, por ser amiga e conselheira nos momentos em que eu pensava não ser capaz de concluir este trabalho.

Agradecimento

Ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, Campus de Araraquara, por permitir a realização desta pesquisa.

À Profª Drª Cleópatra, pela orientação, competência e confiança em mim depositada.

À Profª Drª Patrícia, pelo empenho imensurável para a realização deste trabalho.

Ao Serviço de Apoio da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, por disponibilizar o número necessário de cópias do formulário de coleta de dados.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela bolsa de mestrado concedida.

À direção do hospital de estudo, por permitir a realização desta pesquisa na clinica médica.

À Luciana, por abrir as portas do Centro Integrado da Qualidade, para que eu pudesse realizar a coleta de dados.

À Helaine, por ter sido a mediadora do projeto no hospital e por ter me aconselhado durante os momentos difíceis.

À Susana, que esteve sempre disposta para esclarecer dúvidas referentes a termos técnicos de enfermagem e médicos.

À Lílian, cujas palavras amigáveis e de conforto me deram forças para prosseguir com a busca ativa.

À Joana, minha amiga, sempre dedicada e muito inteligente, pelos momentos de descontração durante os cafés (da manhã e da tarde).

A todos os pacientes que gentilmente aceitaram participar deste estudo, pois, sem o consentimento deles, este trabalho não teria sido realizado.

À Profª Drª Jacira e ao Profº Dr. Leonardo, pelas participações na banca examinadora de qualificação, cujas sugestões foram fundamentais para melhorar a argumentação desta dissertação.

Ao Prof° Dr. Romeu e ao Fábio (Quasy), pela disponibilidade, paciência e pronto atendimento em todos os momentos em que pedi auxílio para aplicar os testes estatísticos.

À bibliotecária Ana Cristina, pelo auxílio na revisão das citações no texto e das referências bibliográficas.

Resumo

VARALLO, F.R.; MASTROIANNI, P.C.; PLANETA, C.S.. **Internação hospitalar por Reação Adversa a Medicamento (RAM) em um hospital de ensino**. 2010. 96f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas- Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Campus de Araraquara, 2010.

Reações Adversas a Medicamentos (RAM) são um importante problema de saúde pública, pois reduzem a qualidade de vida do paciente e geram gastos desnecessários aos hospitais. Por isso, o presente estudo estimou a prevalência de internações hospitalares por possível RAM, identificou o perfil demográfico dos pacientes acometidos, bem como os fármacos e as possíveis RAM mais frequentemente relacionadas com as internações hospitalares. Para tanto, realizou-se um estudo observacional e transversal na clínica médica de um hospital de ensino, entre os meses de agosto a dezembro de 2008. Os pacientes foram entrevistados sobre os sintomas/queixas/motivos de internação que os levaram ao hospital e quais medicamentos utilizaram nos 15 dias prévios à internação. Durante o período do estudo, observou-se que a internação hospitalar estava relacionada com possível RAM em 115 pacientes (46,4%), sendo a maioria mulheres e não-idosos. Os fármacos mais frequentemente relacionados com a internação foram os que atuam nos sistemas: cardiovascular (48,7%), digestório (22,9%) e nervoso central (14,1%). Quanto ao tipo de receituário dos medicamentos responsáveis por RAM, 90,9% eram sob prescrição, sendo que 9,4% eram sujeitos a controle especial e 9,1% eram isentos de prescrição. Dos medicamentos responsáveis pelas internações, 58% pertenciam à lista RENAME. Em relação aos idosos, 43,9% utilizaram medicamentos impróprios, os quais foram possivelmente responsáveis pela internação de 29,2% pacientes. As manifestações clínicas das RAM mais comuns foram: do aparelho digestório (23,0%), dos aparelhos respiratório (20,2%) e circulatório (14,6%), além de sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e laboratoriais (20,2%). Apenas a polimedicação foi detectada como fator de risco para internações por possível RAM. Estudos farmacoepidemiológicos como este indicam a necessidade de acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes nos níveis primários e secundários de saúde, para promoção do uso correto de medicamentos, minimizando, assim, as internações no nível terciário, cujas causas tenham sido por uso de medicamentos.

Palavras- chaves: farmacovigilância, admissão hospitalar, reações adversas a medicamentos (RAM)

Abstract

VARALLO, F.R.; MASTROIANNI, P.C.; PLANETA, C.S.. **Hospital admission by Adverse Drug Reaction (ADR) in a teaching hospital.** 2010. 96f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas-Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Campus de Araraquara, 2010.

Adverse Drug Reaction (ADR) is an important public health concern, because they decrease the patient's quality of life and raise the unnecessary expenditure for the hospital. The purpose of this study was to: 1) assess the prevalence of ADR-related admission; 2) identify the demographic characteristics of the patients with ADR; 3) identify the main drugs and the ADR more often associated with hospitalization. A cross-sectional observational study was performed. It was conducted in an internal medicine ward in a teaching hospital and the data was collected from August 2008 to December 2008. The patients were interviewed about their symptoms, complaints, and causes of hospitalization, which were responsible to the hospital admission and what were the drugs used 15 days prior the hospitalization. During the period of the study, it was observed ADR-related admission in 115 (46.4%) patients; the majority was woman and no-elderly. Medications that were commonly involved in these cases were those acting on the cardiovascular (48.7%), gastrointestinal (22.9%) and nervous system (14.1%). Regarding the type of prescription medicines, 90.6% were under prescription, of these 9.4% still were subjected to special control, and 9.1% were non-prescription drugs. 58.0% medicines ADR-related admission belonged to RENAME's list. Considering the elderly people, 43.9% of them used inappropriate drugs, which were possibly responsible for hospitalization in 29.2% patients. The clinical manifestations of RAM most commonly associated with the hospitalization were: gastrointestinal system (23.0%), abnormal findings in clinical and laboratory tests (20.2%), respiratory system (20.2%) and circulatory system (14.6%). Only polipharmacy was detected as a risk factor for ADR-related admission. The present pharmacoepidemiological study shows the need of patient's therapeutic monitoring in the first and secondary health levels, to promote the right use of the medicines and to drop the hospital admission in the third health level in which causes were drug-related admission.

Key-words: pharmacovigilance, hospital admission, adverse drug reactions (ADR)

Lista de Tabelas

Tabela 1. Escala de Probabilidade de RAM (Naranjo *et al.,* 1981).....**37**

Tabela 2. Classificação das Reações Adversas a Medicamentos (RAM), segundo o critério estabelecido pela escala de probabilidade de RAM, proposto por Naranjo *et al.* (1981).....**39**

Tabela 3. Frequência dos critérios de exclusão referentes aos pacientes internados na clínica médica em um hospital de ensino, Ribeirão Preto, SP, 2008 (n=1180).....**46**

Tabela 4. Frequência das Reações Adversas a Medicamentos (RAM), identificadas e não identificadas, em pacientes internados na clínica médica de um hospital de ensino, segundo idade, sexo, consumo de bebidas alcoólicas e hábito de tabagismo, Ribeirão Preto, SP, 2008 (n= 248).....**48**

Tabela 5 Número de fármacos utilizados previamente à internação hospitalar e o tempo de internação (dias) dos pacientes internados na clínica médica em um hospital de ensino, segundo idade, sexo e RAM (identificada e não identificada), Ribeirão Preto, SP, 2008 (n=248).....**49**

Tabela 6. Frequência dos sintomas/queixas/motivos de internação, por sistema, considerados Reação Adversa a Medicamento (RAM), relatados pelos pacientes internados na clínica médica, em um hospital de ensino - Ribeirão Preto, SP, 2008 (n=115).....**53**

Tabela 7. Frequência dos sintomas/queixas/motivos de internação, por sistema, segundo a Escala de Probabilidade de RAM, relatados pelos pacientes internados na clínica médica, em um hospital de ensino - Ribeirão Preto, SP, 2008 (n=115).....**54**

Tabela 8. Frequência dos 10 fármacos mais utilizados previamente à internação hospitalar pelos pacientes internados na clínica médica em um

hospital de ensino, cujas Reações Adversas a Medicamentos (RAM) estavam relacionadas com o motivo da internação, Ribeirão Preto, São Paulo, 2008 (n= 115).....**56**

Tabela 9. Frequência dos fármacos, por classes terapêuticas, utilizados previamente à internação hospitalar pelos pacientes internados na clínica médica em um hospital de ensino, cujas Reações Adversas a Medicamentos (RAM) estavam relacionadas com a internação hospitalar, segundo a Escala de Probabilidade de RAM, Ribeirão Preto, SP, 2008 (n=115).....**58**

Lista de Figuras

Figura 1. Áreas de conhecimento e formas de atuação compreendidas na Farmacoepidemiologia.....**19**

Figura 2. Fluxograma dos pacientes internados na clínica médica em um hospital de ensino, segundo os critérios de exclusão e inclusão, perda, uso de medicamentos antes da internação e o grau de causalidade entre o uso de medicamento e o motivo de internação - Reação Adversa a Medicamento (RAM).....**45**

Figura 3. Fluxograma dos pacientes idosos que participaram do estudo, segundo a utilização de medicamentos impróprios para esta faixa etária, RAM identificada e classificação dos fármacos impróprios de acordo com as categorias (I- deveriam ser evitados independentemente do diagnóstico ou condição clínica; II- deveriam ser evitados, considerando a condição clínica ou diagnóstico).....**52**

Figura 4. Frequência dos fármacos utilizados previamente à internação hospitalar pelos pacientes internados na clínica médica em um hospital de ensino, cujas Reações Adversas a Medicamento (RAM) estavam relacionadas com o motivo da internação, segundo o tipo de receituário e essencialidade, Ribeirão Preto, SP, 2008 (n=115).....**55**

Figura 5. Frequência dos fármacos, segundo a Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC), responsáveis pelas RAM, Ribeirão Preto, SP, 2008.....**57**

Lista de Abreviaturas e Siglas

AINEs: Antiinflamatórios não esteroidais
ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Code
CEP: Comitê de Ética em Pesquisa
CID-10: 10° Código Internacional de Doenças
CNMM: Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
CRF: Conselho Regional de Farmácia
CVS: Centro de Vigilância Sanitária
IECA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
MIP: Medicamento Isento de Prescrição
OMS: Organização Mundial de Saúde
OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde
PRM: Problemas Relacionados a Medicamentos
RAM: Reações Adversas a Medicamentos
RENAME: Relação Nacional de Medicamentos
SIH/SUS: Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde
SIM: Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINFAV: Sistema Nacional de Farmacovigiância
SP: Sob prescrição
TCLE: Termo de Consentimento Livre Esclarecido
UFARM: Unidade de Farmacovigilância

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 14

1.1 FARMACOVIGILÂNCIA: HISTÓRICO 15
1.2 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM) 17
1.3 FARMACOEPIDEMIOLOGIA 18
1.4 RAM COMO CAUSA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR 23

2. OBJETIVOS: 29

2.1 OBJETIVO GERAL: 31

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS: 31

3. METODOLOGIA: 32

3.1 LOCAL DO ESTUDO: 33
3.2 UNIVERSO DA PESQUISA: 33
3.3 AMOSTRA: 33
3.4 ELABORAÇÃO DO INSTRUMENTO PARA A COLETA DE DADOS: 34
3.5 VALIDAÇÃO E CONFIABILIDADE DO INSTRUMENTO: 37
3.6 PERÍODO E COLETA DE DADOS: 38
3.7 ANÁLISE DOS DADOS: 38
3.8 TABULAÇÃO: 39
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA: 41
3.10 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP): 42

4. RESULTADOS: 43

4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA: 44
4.2 FREQUÊNCIA DE INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR RAM: 46
4.3 ANÁLISE DA CAUSALIDADE DAS REAÇÕES ADVERSAS: 47
4.4 DESCRIÇÃO DEMOGRÁFICA DOS PACIENTES INTERNADOS, SEGUNDO INTERNAÇÃO POR RAM 47
4.5 SINTOMAS/QUEIXAS/MOTIVOS DE INTERNAÇÃO COMO CAUSA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR: 51
4.6 FÁRMACOS RELACIONADOS COM A INTERNAÇÃO HOSPITALAR: 54

5. DISCUSSÃO: 59

5.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO: 72

6. CONCLUSÃO: 73

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 76

8.ANEXOS 87

1. Introdução

"O mesmo medicamento poderá tanto curar-me quanto prejudicar-me"

Ovídio -Tristia

1.1 Farmacovigilância: Histórico

Os relatos de Reação Adversa a Medicamentos (RAM) existem desde a Antiguidade. Em 2.200 a.C., o Código de Hammurabi da Babilônia relatava que, se um médico causasse a morte de um paciente, teria suas mãos amputadas. Hipócrates já dizia em 460-570 a.C. "*Primun non nocere*" ("primeiramente não causar danos"); Galeno advertia, em 131-201 d.C., contra os perigos das prescrições mal escritas e obscuras (ROZENFELD, 1998).

No entanto, o primeiro registro de RAM ocorreu em 1848, ano que marca o início institucional da Farmacovigilância. Nesta época, uma garota de 15 anos, submetida a uma cirurgia do pododáctilo, foi acometida por fibrilação causada pelo anestésico utilizado (clorofórmio). Esta RAM levou a paciente a óbito. Este fato fez com que a revista britânica The Lancet solicitasse aos médicos que notificassem mortes associadas à anestesia (ROUTLEDGE, 1998).

Contudo, os primeiros esforços internacionais sistemáticos para abordar questões de segurança de medicamentos foram realizados após a tragédia causada pela talidomida, em 1961. Um pediatra alemão observou a relação entre o uso do medicamento no primeiro trimestre de gestação e o nascimento de bebês com má-formação congênita (focomelia). No Brasil, foram registrados 300 casos de focomelia pela talidomida (OPAS, 2005; MENDES *et al.*, 2008).

A partir de então, em 1969, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou a Norma 425, a qual conceituava farmacovigilância como "um conjunto de procedimentos de detecção, registro, e avaliação das reações adversas para determinação de sua incidência, gravidade e a relação de causalidade entre o uso do medicamento e o aparecimento do efeito adverso". Em 1968, a OMS criou o Programa Piloto de Monitorização de Medicamentos, o qual contava com a participação de 10 países que tinham sistema nacional de notificações de reações adversas. Atualmente, o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos é coordenado pelo Centro Colaborador "The Uppsala Monitoring Centre em Uppsala", Suécia, com a supervisão de um comitê internacional. A principal função deste centro é administrar a base de dados internacional de notificações de RAM recebidas dos centros nacionais,

bem como estabelecer e manter um método efetivo para detectar reações adversas não reveladas nos ensaios clínicos.

Com a instituição da Sociedade Européia de Farmacovigilância (ESOP), bem como com o surgimento de periódicos médicos específicos para esta área, em 1992 houve a introdução formal da farmacovigilância na pesquisa e no mundo acadêmico. A educação e a capacitação dos profissionais de saúde com respeito à segurança de medicamentos, bem como a conexão de experiências clínicas com pesquisas e políticas de saúde, tornam efetiva a atenção ao paciente e melhora a compreensão e tratamento de reações adversas induzidas por medicamentos, principalmente em hospitais (OPAS, 2005).

No Brasil, os primeiros esforços no sentido de abordar as questões relacionadas às reações adversas ocorreram na década de 1970. Neste período, foram editadas algumas legislações, que podem ser consideradas tentativas infrutíferas de desenvolvimento da Farmacovigilância no país (OPAS, 2002).

Em 1999, foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com a missão de proteger e promover a saúde, garantindo a segurança sanitária dos produtos e serviços. Dentro de sua estrutura organizacional, foi instituída uma unidade técnica, denominada Unidade de Farmacovigilância (UFARM), que implementou e coordena o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV), como parte da estruturação de um sistema nacional de vigilância sanitária, que visa o uso seguro e vigilância de medicamento. Em 2001, o Brasil foi inserido como membro oficial do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos e, no mesmo ano, foi publicada a Portaria do Ministério da Saúde nº 696 de 07 de maio de 2001, instituindo o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM). Estes fatores foram importantes para a estruturação do sistema de farmacovigilância no país (OPAS, 2002).

O CNMN iniciou o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV) com a implementação da Rede Sentinela, composta por hospitais escolas que monitoram a qualidade e o perfil de segurança dos medicamentos utilizados em nível hospitalar, além de promover o uso racional desses medicamentos. Estes hospitais foram selecionados pelo porte em relação ao número de leitos e pelo

número de programas de residência médica. Além da farmacovigilância, são abordados no programa: tecnovigilância, hemovigilância, vigilância de saneantes e infecção hospitalar (OPAS, 2002).

Paralelamente, a ANVISA articulou a criação do projeto chamado Farmácias Notificadoras, cujo objetivo é ampliar as fontes de notificação de casos suspeitos de efeitos adversos e de queixas técnicas a medicamentos. Trata-se de uma parceria entre a ANVISA, o Centro de Vigilância Sanitária (CVS) e o Conselho Regional de Farmácia (CRF) de cada estado. Com essa nova postura, a farmácia torna-se o elo entre a população e o Governo. Neste contexto, os farmacêuticos passam a ser vistos como profissionais de saúde perante a população e as farmácias são estimuladas ao desenvolvimento de ações de saúde, deixando de ser estabelecimentos meramente comerciais.

Em 2002, amplia-se o escopo da farmacovigilância, agregando-se ao seu conceito a "detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos" (WHO, 2002).

1.2 Reações Adversas a Medicamentos (RAM)

Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 1972), as RAM são definidas como sendo qualquer evento nocivo e não intencional que ocorreu na vigência do uso de medicamento, em doses normalmente usadas em humanos com finalidades terapêutica, profilática ou diagnóstica. Portanto, não se incluem entre as RAM as overdoses (acidentais ou intencionais) e a ineficácia do medicamento para o tratamento proposto.

Evento adverso é qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com este tratamento. (OPAS, 2005). Assim sendo, toda RAM é um evento adverso, mas nem todo evento adverso é uma RAM.

As RAM podem ser classificadas de acordo com o mecanismo de produção dos efeitos adversos; segundo a gravidade, frequência e em função do grau de imputabilidade, ou seja, nexo de causalidade.

Há várias classificações de RAM de acordo com o mecanismo pelos quais são produzidas. No entanto, uma das mais aceitas tem sido a proposta por Rawlins e Thompson (1977). Segundo os autores, as reações adversas produzidas por medicamentos poderiam subdividir-se em dois grandes grupos, A e B.

As RAM do tipo A são referidas como efeitos tóxicos ou secundários, os quais podem ser explicados pelo mecanismo de ação dos fármacos (MUNIR *et al.,* 1998). Os efeitos adversos podem ser extensão do mesmo mecanismo de ação responsável pelos efeitos terapêuticos ou também decorrentes de outros mecanismos não relacionados ao alvo da farmacoterapia (OATES, 2006).

Segundo Pirmohamed *et al.* (1998) os fatores que predispõem à RAM do tipo A são: dose, variação na formulação, alterações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas.

Incluem-se na categoria de RAM do tipo B as reações de intolerância ao fármaco, hipersensibilidade ou idiossincráticas (MUNIR *et al.,* 1998). Embora raras, estas RAM podem causar sérias morbidades e, em alguns casos, o óbito. As causas que estão relacionadas ao desenvolvimento das reações do tipo B são: farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

1.3 Farmacoepidemiologia

As RAM são um importante problema de saúde pública, uma vez que são causas frequentes de enfermidades, incapacidades e mortalidade (WHO, 2004). Ademais, por mimetizarem outras patologias, dificultam o diagnóstico e atrasam o tratamento (PIRMOHAMED *et al.*; 1998), reduzindo a qualidade de vida dos pacientes (BEIJER *et al.*, 2002; PATEL *et al.*, 2007) e confiança destes em seus médicos. Desta forma, se faz necessário um processo capaz de controlar e avaliar RAM e, por conseguinte, a segurança do medicamento.

A necessidade da vigilância pós-comercialização advém das limitações encontradas nos estudos clínicos. Os critérios de inclusão de voluntários é extremamente rigoroso, sendo excluídos crianças, idosos e gestantes. Ademais, outras variáveis, tais como: polimedicação, patologias concomitantes e a questão da miscigenação populacional são intensamente controladas.

Assim sendo, são necessárias mais informações sobre o uso do fármaco em grandes grupos populacionais, sobretudo em períodos de utilização ininterruptos e, principalmente, quando associado a outros medicamentos (WHO, 2004).

Deste modo, tendo em vista as limitações dos ensaios clínicos para detecção de RAM, outras abordagens são necessárias. A *farmacoepidemiologia* é um campo de estudo que constitui uma ponte entre a farmacologia, a terapêutica, a epidemiologia e a estatística. Conceitua-se como a aplicação de raciocínio e métodos epidemiológicos ao estudo dos efeitos, tanto benéficos quanto adversos, e do uso de medicamentos na população, ou seja, é o estudo de medicamentos como determinantes da saúde e da doença na população em geral (CASTRO, 2000).

Esta, por sua vez, se organiza em dois grandes campos de atuação: a Farmacovigilância e os Estudos de Utilização de Medicamentos. Deste modo, esta ciência pode suplementar as informações obtidas nos estudos clínicos. A figura 1 sumariza as áreas de conhecimento e as formas de atuação compreendidas na farmacoepidemiologia (ROMANO-LIEBER, 2008).

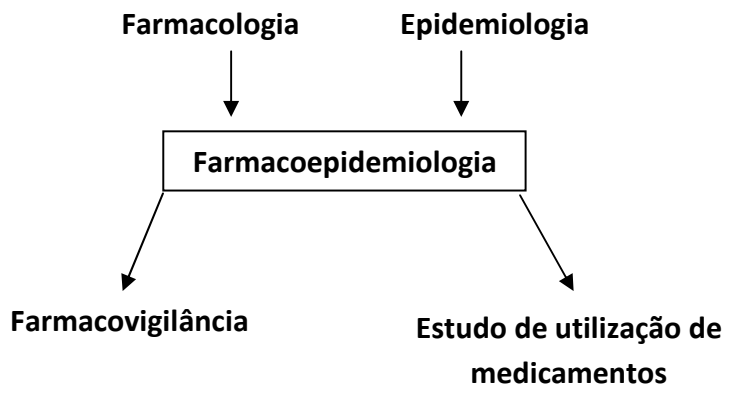


Figura 1. Áreas do conhecimento e formas de atuação compreendidas na farmacoepidemiologia

Fonte: ROMANO-LIEBER, 2008 (Adaptado)

As investigações farmacoepidemiológicas *descritivas* informam sobre a distribuição de um evento na população em termos quantitativos. Podem ser de incidência ou prevalência. Fornecem, também, um diagnóstico abrangente da situação, o qual serve para levantar hipóteses causais que possam explicar as distribuições encontradas, bem como priorizar intervenções em detrimentos de outras, avaliando seus efeitos (CASTRO, 2000).

Os estudos *observacionais* (não-experimentais) são largamente utilizados na área de saúde. Neste caso, o investigador não controla nem a exposição nem a alocação dos indivíduos, lançando mão de uma situação dada e observando os resultados. A maioria destes estudos tem elementos descritivos e analíticos (BLOCH *et al.*, 2009), pois almejam verificar relação causal entre dois eventos, sem usar a experimentação.

Os *estudos transversais* são amplamente empregados na investigação epidemiológica e, também, são chamados estudos de prevalência. Analisam, em uma população previamente delimitada, a exposição (geralmente a vários fatores) e o efeito (doença/condição) simultaneamente, no momento de sua realização (PERINI *et al.*, 2001), ou seja, causa e efeito são detectados simultaneamente. Este tipo de estudo, em princípio, é um excelente método para descrever características de uma população, em uma determinada época (KLEIN *et al.*, 2009). Este desenho tem sido o mais empregado na prática concreta de investigação no campo da Saúde Coletiva, uma vez que é de baixo custo, além de possuir alto potencial descritivo, o qual subsidia o planejamento de ações em saúde, e ter simplicidade analítica (FILHO *et al.*, 2003)

A *busca ativa* de reações adversas a medicamentos é uma metodologia da farmacovigilância para se realizar a coleta de dados em pacientes hospitalizados. Neste caso, o pesquisador adquire as informações diretamente com o paciente, com o médico ou consultando os prontuários médicos. As vantagens deste método são: possibilidade de se obter informações mais completas sobre os medicamentos administrados aos pacientes, com menor probabilidade de erros ou omissão; possibilidade de se fazer um seguimento contínuo aos pacientes, com o objetivo de se observar a evolução clínica do paciente; possibilidade de identificação de RAM não descritas anteriormente;

possibilidade de identificação de RAM agudas de baixa freqüência; possibilidade de identificação de populações de alto risco (alta probabilidade de apresentar RAM) e baixo custo (FIGUEIRAS *et al.*, 2002).

A avaliação da causalidade é a análise da probabilidade de um determinado fármaco ser a causa de um efeito adverso observado, ou seja, o relacionamento entre um determinado tratamento com um fármaco específico e o aparecimento de RAM (WHO, 2009).

Com o propósito de facilitar e criar uma nova uniformização nessa área foram desenvolvidos, a partir do final da década de 1970, diversos algoritmos de diferentes graus de complexidade. Tais algoritmos são métodos sistemáticos, em forma de questionário, em que diversos critérios relevantes para avaliação dos efeitos adversos são considerados para a análise de causalidade. As questões foram formuladas com o intuito de determinar relação temporal entre o efeito e a tomada do medicamento, explicações alternativas que possam elucidar a etiologia do evento, os resultados obtidos mediante a descontinuação do medicamento e sua re-introdução, bem como considera as características clínicas do paciente durante a análise. Esses métodos convertem as respostas encontradas em valores numéricos que, somados, dão a medida da probabilidade de o efeito em análise ter sido causado pelo medicamento suspeito (NUNES, 2000).

Naranjo *et al.* (1981) propuseram um método para estimar a probabilidade de RAM para que tivesse aplicação sistemática e melhorasse a qualidade da avaliação de RAM em situações clínicas variáveis. Em seus estudos, uma equipe de seis analistas (sendo dois médicos e quatro farmacêuticos), verificou 63 casos de internação por RAM que haviam sido publicados em 1978, os quais foram selecionados randomicamente. Na primeira fase do estudo, avaliaram-se as RAM pelos métodos convencionais (critérios da OMS), sem a utilização de qualquer algoritmo. Depois de seis semanas, aplicou-se a segunda fase do estudo, em que os 63 casos foram distribuídos aleatoriamente entre os mesmos analistas, de forma que eles avaliassem, neste momento, utilizando a Escala de Probabilidade de RAM proposta pelos autores. Na terceira fase do estudo, depois de 22 semanas, houve reorganização dos dados de forma randômica para serem re-analisados pelos seis analistas, com o intuito de verificar a confiabilidade dos resultados

obtidos na fase dois. Ademais, outros três médicos avaliaram mais 28 casos prospectivos de RAM.

O método foi validado da seguinte forma: os 63 casos foram analisados por três especialistas, que utilizaram categorias convencionais para probabilidade de RAM. Além disso, um dos especialistas analisou os casos utilizando o método proposto (Escala de Probabilidade de RAM). Os dados obtidos destas análises foram usados como padrão, ou seja, foram comparados com as análises realizadas pelos médicos e farmacêuticos nas fases um e dois.

Os resultados mostraram que a Escala de Probabilidade de RAM melhora o índice de acordo entre as duas fases de análise feitas pelos analistas e o método foi capaz de identificar probabilidades diferentes de RAM. A reprodutibilidade foi mantida na re-análise e o resultado foi o mesmo quando outros médicos avaliaram mais 28 casos prospectivos de RAM, mostrando que o método pode ser aplicado em diferentes localidades.

A Escala de Probabilidade de RAM é um método simples, contendo um questionário que pode ser respondido rapidamente. Além disso, os dados obtidos na fase de validação foram consensuais entre os observadores, os especialistas e quando comparados com outro algoritmo usado, porém, com maior confiabilidade e reprodutibilidade.

A análise pelo algoritmo de Naranjo, assim como pelo outros algoritmos, classifica as RAM de acordo com seis categorias (WHO, 2000):

- **Definida:** evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, que ocorra em um espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento, e que não pode ser explicado por doenças concomitantes, por outros medicamentos ou substâncias químicas. A resposta da retirada do medicamento dever ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacológica ou fenomenologicamente definido, utilizando um procedimento de reintrodução satisfatória, se necessário;

- **Provável:** evento clínico, podendo incluir anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento, com improbabilidade de ser atribuído a doenças

concomitantes, outros medicamentos ou substâncias químicas e que apresenta uma razoável resposta clínica após a retirada do medicamento. A informação de reintrodução não é necessária para completar a definição;

- **Possível:** evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento, mas que poderia também ser explicado por doença concomitante, outros medicamentos ou substâncias químicas. A informação sobre retirada do medicamento pode estar ausente ou não ser claramente reconhecida;
- **Improvável:** evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, que apresenta uma relação temporal com a administração de um medicamento que determina uma improvável relação causal e no qual outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes oferecem explicações plausíveis;
- **Condicional/ não classificado:** evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, notificado como uma reação adversa, sobre o qual mais dados são essenciais para uma avaliação apropriada ou os dados adicionais estão sob avaliação;
- **Não acessível/ não classificado:** notificação sugerindo uma reação adversa que não pode ser julgada, porque a informação é insuficiente ou contraditória e não pode ser verificada ou suplementada.

No entanto, nenhum algoritmo de causalidade desenvolvido é capaz de determinar, com certeza, que determinado evento realmente é uma RAM (GREGORY *et al.*, 2001). A vantagem em utilizá-los está na padronização dos métodos em analisar os efeitos adversos, pois são instrumentos estruturados especificamente para identificação de RAM, devendo, teoricamente, fazer uma decisão mais objetiva da causalidade (DOHERTY, 2009).

1.4 RAM como causa de internação hospitalar

Vários estudos observaram que as RAM podem estar relacionadas às internações hospitalares, as quais são responsáveis por 0,5% a 32,9% das

internações em uma instituição de saúde (DORMANN *et al.*; 2003; PIRMOHAMED *et al.*, 2004; KOH *et al.*, 2005; HOOFT *et al.*, 2006; PATEL *et al.*; 2007; ZOPF *et al.*, 2008b; MASTROIANNI *et al.*, 2009). A variação nas prevalências encontradas nos diferentes estudos pode ser justificada pelas características das populações consideradas para realização das pesquisas, bem como os diferentes métodos utilizados para a análise de causalidade (HALLAS *et al.*, 1992; BEIJER *et al.*; 2002; ZOLEZZI *et al.*, 2005), necessitando, portanto, critério para a comparação entre eles.

Moore *et al.* (1998) realizaram estudo prospectivo durante seis meses na clínica médica de um hospital francês e identificaram que antibióticos (37,1%), analgésicos (29,8%), hipnóticos sedativos (28.8%), antidepressivos (25,8%), diuréticos (18,5%), digitálicos (13,7%), antiarrítmicos (12,2%) e antihipertensivos (10,9%) foram os medicamentos mais envolvidos com RAM.

Meta-análise de 68 estudos (BEIJER *et al.*, 2002) verificou que os medicamentos mais frequentemente relacionados com RAM foram os fármacos que atuam no sistema cardiovascular (38 estudos), antiinflamatórios não esteroidais e analgésicos (30 estudos), antidiabéticos (12 estudos), antineoplásicos (8 estudos), diuréticos (20 estudos), anticoagulantes (19 estudos) e corticóides (17 estudos).

Estudo prospectivo realizado por Dormann *et al.* (2003) durante 13 meses em duas enfermarias médicas de um hospital na Alemanha identificou que as classes terapêuticas associadas com RAM foram os agentes cardiovasculares (16,8%), do trato gastrintestinal (16,2%), diuréticos (9,5%), analgésicos/ AINEs (6,2%) e do trato respiratório (6,0%).

Bhalla *et al.* (2003) realizaram estudo durante nove semanas em um hospital inglês e identificaram que os fármacos que atuam no sistema cardiovascular [digoxina – (16,0%); diuréticos (22,0%) e inibidores da enzima conversora de angiotensina –IECA – (19,0%)] e no sistema nervoso central [antidepressivos – (20,0%) e paracetamol (15,0%)] foram responsáveis por 67% das internações no hospital de estudo. Observaram, também, que os AINEs, isoladamente, foram responsáveis por 12,5% destas internações hospitalares.

Pirmohamed *et al.* (2004) realizaram, durante seis meses, um estudo prospectivo observacional em dois hospitais ingleses e encontraram que as

classes terapêuticas mais comuns em desenvolver efeitos adversos foram: os AINEs (29,6%), diuréticos (27,3%), anticoagulantes orais (10,5%), inibidores da ECA (7,7%), antidepressivos (7,1%), β-bloqueadores (6,8%), opióides (6,0%) e digitálicos (2,9%).

Estudo brasileiro tipo coorte realizado durante nove meses na clínica médica de um hospital de ensino de Porto Alegre (RS) identificou que os fármacos referentes aos metabolismo (18,9%), anti-infecciosos (18,1%), sistema nervoso (14,4%) e gastrintestinal (13,9%) estavam frequentemente relacionados com o aparecimento de efeitos adversos na internação (CAMARGO *et al.,* 2006).

Vale ressaltar que alguns medicamentos ou classes de medicamentos são considerados inapropriados para utilização em idosos, pois se tratam de fármacos que apresentam riscos elevados de RAM. Além disso, esses fármacos não possuem evidências suficientes de benefícios e existem classes terapêuticas mais efetivas e com menor risco (Passarelli *et al.*, 2007). Desta forma, a prescrição destes medicamentos deveria ser evitada. Conceitualmente, um medicamento é dito impróprio ou inadequado quando o risco supera o benefício (BEERS *et al.*,1991). Fick *et al.* (2003) realizaram atualização dos critérios de Beers, sendo elaborada uma lista contendo 48 medicamentos ou classes de medicamentos impróprios para uso em idosos e outra lista de medicamentos que deveriam ser evitados em 20 patologias específicas.

Porém, estudos demonstram elevada prevalência de prescrições inadequadas nos EUA e Europa. De um milhão de idosos, cerca de 20% foram expostos a medicamentos impróprios (PUGH *et al.*, 2006). Klotz *et a*l. (2008) observaram que as RAM em pacientes hospitalizados foram mais freqüentes nos que haviam utilizado, pelo menos, um fármaco inapropriado. No Brasil, Monsegui *et al*. (1999) demonstraram que 17% dos medicamentos utilizados por mulheres idosas que frequentavam a Universidade Aberta da Terceira Idade da Universidade do Estado do Rio de Janeiro eram inadequados.

As reações adversas mais comumente associadas com as internações hospitalares podem se apresentar de maneiras distintas, afetando diferentes sistemas e mimetizando patologias (PIRMOHAMED *et al.*; 2003).

Fattinger *et al.* (1999) realizaram um estudo tipo coorte, durante dois anos, nas clínicas médicas de dois hospitais de ensino da Suécia e identificaram que as RAM mais freqüentes foram do sistema gastrintestinal (náusea, vômito, sangramento gastrintestinal), hematológico (leucopenia, agranulocitose, anemia, pancitopenia, trombocitopenia, eosinofilia), pele e apêndices (rash, prurido, reações de hipersensibilidade, púrpura, hematomas), sistema nervoso (discrasias, tremor, confusão, sonolência, discinesia, neuropatia periférica) e cardiovascular (bradicardia, fibrilação atrial, arritmias, hipotensão, síncope).

Estudo tipo coorte prospectivo, realizado durante quatro meses na clínica médica de um hospital francês verificou que desordens neurológicas (confusão, tontura, alucinações), reações cutâneas (rash, prurido), desordens gastrintestinais (diarréia, náusea), reações hepáticas, anafilaxia, febre e hipotensão foram os efeitos adversos mais relatados (Lagnaoui *et al.,* 2000).

Green *et al.* (2000) realizaram estudo piloto em um hospital da Inglaterra com o intuito de identificar as internações relacionadas com o uso de medicamentos e observaram que as RAM mais comuns, que foram causas das internações hospitalares foram desordens cardiovasculares, respiratórias, gastrintestinais, sanguíneas, do sistema nervoso, diversas e do músculo esquelético.

Hooft *et al.* (2006) realizaram estudo utilizando um banco de dados nacional, para identificar as internações hospitalares relacionadas com RAM, durante o ano de 2001, e puderam observar que sangramento gastrintestinal, hemorragia não específica, hemorragia intracerebral, hipocalemia, febre e agranulocitose foram as RAM mais freqüentemente associadas à internações por uso de medicamentos.

Estudo prospectivo observacional feito por Pourseyed *et al.* (2009) durante, aproximadamente, quatro meses na clínica médica de um hospital de ensino do Irã, revelou que as manifestações clínicas de RAM mais comuns foram desordens do trato gastrintestinal (44,3%), desordens psiquiátricas (11,4%), desordens da pele e apêndices (11,4%), bem como desordens cardiovasculares (8,6%).

Mastroianni *et al.* (2009) realizaram estudo piloto retrospectivo observacional durante um mês em um hospital privado do interior do estado de São Paulo e observaram que os efeitos adversos possivelmente relacionados

com a internação hospitalar se apresentavam principalmente como complicações do trato-gastrointestinal (14,6%), broncoespamos (7,2%), alteração da pressão arterial (5,9%), diabetes medicamentosa (4,3%) e tontura (4,3%).

Além de diminuírem a qualidade de vida do paciente, as RAM podem levar ao óbito. Meta-análise de 39 estudos prospectivos em hospitais dos Estados Unidos analisou a incidência de RAM em pacientes hospitalizados, revelando que estas podem ser da quarta à sexta causa contributória de morte, sendo que as RAM letais ocorreram em 0,32% dos casos (Lazarou *et al.*, 1998).

Juntti-Patinen *et al.* (2002) realizaram estudo prospectivo durante seis meses na Finlândia para observar a incidência de RAM letais em um hospital de ensino e concluíram que estes problemas relacionados a medicamentos foram significante causa de morte, pois em 5% de todos os óbitos, o medicamento estava certa ou provavelmente relacionado, o que corresponde a 0,05% de todas as internações hospitalares.

Pirmohamed *et al.* (2004) estimaram que as RAM são responsáveis por 0,15% das causas de morte em hospitais ingleses e ocupam 4% da capacidade dos leitos hospitalares.

No Brasil, dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde, revelaram que no período de 1996 a 2003, ocorreram aproximadamente 6.000 óbitos devidos a problemas com medicamentos (ANVISA, 2009).

Os principais fatores que predispõem ao desenvolvimento de RAM são: *faixa etária*, uma vez que os idosos são de sete a nove vezes mais propensos a serem internados por RAM em relação aos não idosos (TURNHEIM, 1998; MANNESSE *et al.*, 2000; BEIJER *et al.*, 2002); o uso de *vários medicamentos concomitantemente* (HALLAS, *et al.*, 1992; FATTINGER *et al.*, 1999; CAMARGO *et al.*; 2006; ZOPF *et al.* 2008a); o *número de co-morbidades*, ou seja, pacientes com mais co-morbidades são mais susceptíveis a RAM (HOPF *et al.*, 2008) e o *gênero feminino* (ZOPF *et al.*; 2008b). Outros fatores sócio-demográficos, tais como nível educacional (PFAFFENBACH *et al.*, 2002), morar sozinho ou com a família, o estado marital e uso de álcool ou tabaco não demonstraram interferência na prevalência de internações por RAM (CAAMAÑO *et al.*, 2005). Em contrapartida, Onder *et al.* (2002) observaram

que o uso de bebidas alcoólicas, em idosos, pode ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de RAM, pois interfere na absorção, distribuição e metabolismo do medicamento.

As RAM também podem resultar em aspectos negativos para os hospitais, ou seja, aumentar os gastos hospitalares. Segundo Moore *et al.*(1998) as RAM aumentam em 5,3 a 8,5% o período de internação, onerando desnecessariamente as instituições de saúde, uma vez que 70% das internações hospitalares por este motivo poderiam ter sido evitadas.

Resultados semelhantes podem ser observados no estudo de Lagnaoui *et al.* (2000), em que as RAM prolongaram em 7,5% o período da internação, sendo que 80% poderiam ter sido prevenidas, uma vez que se tratam de reações do tipo A ou dose-dependente, cujos mecanismos de ação já foram elucidados na literatura (RAWLINS *et al.*, 1977).

Em 2005, foram registradas no Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) cerca de 21.500 internações (59 internações/dia) devidas a problemas associados ao uso de medicamentos, totalizando o custo aproximado de R$ 8.300.000,00 (ANVISA, 2009).

Estudos farmacoepidemiológicos como estes, evidenciam a relevância da identificação dos fatores de risco para o desenvolvimento de RAM, dos fármacos frequentemente relacionados com as internações hospitalares, bem como das RAM mais comuns, as quais são responsáveis pelas internações. Assim, é possível propor medidas preventivas eficazes para promoção do uso correto de medicamentos nos níveis primários (farmácias e drogarias) e secundários (unidades básicas de saúde). De acordo com a OMS (1985) há uso racional de medicamentos quando “pacientes recebem medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade”.

Deste modo, prevenir-se-iam as internações hospitalares no nível terciário por RAM e por outros problemas relacionados a medicamentos, bem como, melhorar-se-ia a segurança do paciente tanto em âmbito ambulatorial quanto hospitalar. Ademais, no Brasil, por serem escassos estudos desta natureza, torna-se necessário avaliar a magnitude do problema, bem como os

fatores de risco, para que decisões práticas sejam tomadas, beneficiando os pacientes e os hospitais com as ações de farmacovigilância.

2. Objetivos:

2.1 Objetivo geral:

Avaliar as possíveis internações hospitalares por uso de medicamentos, segundo as RAM.

2.2 Objetivos específicos:

a) Conhecer o perfil demográfico (sexo e idade) dos pacientes possivelmente internados por Reações Adversas a Medicamentos (RAM);

b) Conhecer quais são os fármacos e os sintomas/queixas/motivos de internação mais freqüentemente relacionados com a internação hospitalar;

c) Classificar as possíveis RAM segundo a Escala de Probabilidade de RAM proposta por Naranjo *et al.* (1981) e o 10° Código Internacional de Doenças (CID-10);

d) Verificar a influência da ingestão de bebidas alcoólicas e do tabagismo nas possíveis internações causadas por RAM;

e) Verificar a classificação dos fármacos possivelmente envolvidos com a internação hospitalar, segundo a sua essencialidade, na lista RENAME/2008 (Portaria GM/MS nº 2.012, de 24 de setembro de 2008); o tipo de prescrição [isentos de prescrição, sob prescrição médica, e sob prescrição e sujeito a controle especial – (Portaria SVS/MS nº 344/98; Resolução RDC nº 79, 04 de novembro de 2008; Resolução RDC n.° 138, 29 de maio de 2003)]; e segundo a classificação Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC).

3. Metodologia:

O presente trabalho é um estudo farmacoepidemiológico, observacional e transversal que, através da busca ativa analisou e identificou as internações hospitalares de pacientes que haviam utilizado medicamentos antes da admissão, cujos sintomas/queixas/motivos de internação estavam possivelmente relacionados com o uso de medicamentos.

3.1 Local do estudo:

O estudo foi realizado em um hospital de ensino do interior do estado de São Paulo. Trata-se de um hospital público, estadual e geral, com 848 leitos ativos. Diariamente, este hospital realiza cerca de 2.500 consultas, 60 cirurgias, 90 internações, 6.000 exames laboratoriais, 2.000 exames especializados, 500 exames radiológicos e fornece, em média, 220 transfusões de sangue.

A área de atuação concentra-se basicamente no município de Ribeirão Preto e região, entretanto, ante as suas características de hospital de referência para atendimentos complexos, também atende pessoas vindas de outros estados e até mesmo de outros países.

3.2 Universo da pesquisa:

Todos os pacientes internados no hospital de estudo, durante o período de agosto a dezembro de 2008.

3.3 Amostra:

A amostra compreendeu todos os pacientes internados durante o período de agosto a dezembro de 2008, na clínica médica (107 leitos). Participaram do estudo os sujeitos que apresentaram os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos;
- Pacientes que aceitaram participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (ANEXO A).

Não participaram da pesquisa os sujeitos que apresentaram os seguintes critérios de exclusão:

- Pacientes internados com cirurgia pré-agendada;
- Partos;
- Cesáreas;
- Pacientes transferidos de outro hospital ou de outra enfermaria;
- Com tempo de internação inferior a 24 horas;
- Com dados insuficientes e prontuários incompletos;
- Pacientes incapacitados em falar (entubados, desorientados mentalmente, em isolamento).

3.4 Elaboração do instrumento para a coleta de dados:

Para a coleta de dados, nos levantamentos, são utilizadas as técnicas de interrogação: o questionário, a entrevista e o formulário. Por *questionário*, entende-se um conjunto de questões que são respondidas por escrito pelo pesquisado (GIL, 2006b). *Entrevista*, por sua vez, pode ser entendida como a técnica que envolve duas pessoas numa situação “face a face”, em que uma delas formula as questões e a outra responde (GIL, 2006a). *Formulário*, por fim, pode ser definido como uma técnica de coleta de dados em que o pesquisador formula questões previamente elaboradas e anota as respostas obtidas (GIL, 1996).

Sabe-se, no entanto, que as técnicas de interrogação, por dependerem da memória e do ponto de vista dos entrevistados, fará com que o levantamento das informações apresente algumas limitações inerentes ao instrumento utilizado. No entanto, por reunir vantagens do questionário e da entrevista, o formulário torna-se uma das mais práticas e eficientes técnicas de coleta de dados, por ser aplicável aos mais diversos segmentos da população e por possibilitar a obtenção de dados facilmente tabuláveis e quantificáveis (GIL, 1996).

Desta forma, no presente trabalho, utilizou-se um formulário semi-estruturado (ANEXO B), com quatro partes, com a finalidade de orientar a

entrevista, coletar dados, organizar as informações levantadas e aplicar a Escala de Probabilidade de RAM, proposta por Naranjo *et al.* (1981).

A PARTE I – IDENTIFICAÇÃO - continha as seguintes informações:

- Número de identificação do formulário do paciente;
- Número da matrícula do paciente (dado do hospital);
- Nome do paciente;
- Identificação do leito do paciente;
- Idade;
- Sexo;
- Data de internação;
- Hora de internação;
- Período de internação.

A PARTE II – QUESTIONÁRIO - era composta pelas seguintes perguntas, as quais foram aplicadas aos pacientes:

- O (a) senhor (a) ingeriu algum medicamento antes da internação?
- Caso positivo. Quais foram?
- Como o (a) senhor (a) utilizou este medicamento?
- Há quanto tempo o (a) senhor (a) utiliza este medicamento?
- Quando o senhor (a) o utilizou pela última vez? É possível informar o horário?
- Quais os sintomas/queixas/motivos de internação que o(a) levaram a procurar os serviços deste hospital?
- Os sintomas/queixas/motivos de internação iniciaram-se antes ou após a utilização dos medicamentos?
- Há algum medicamento que você suspendeu o uso após o aparecimento desses sintomas/queixas/motivos de internação?
- Há algum destes medicamentos que você ingeriu devido o aparecimento dos sintomas/queixas/motivos de internação?
- O (a) Sr.(a) já teve estes sintomas/queixas/motivos de internação antes? Lembra-se se estava fazendo uso destes mesmos medicamentos? (No caso de medicamento de uso contínuo, já fazia uso deste medicamento?).
- O (a) senhor (a) fuma?

- Em caso afirmativo. Qual a quantidade e duração do hábito?
- O (a) senhor (a) ingere bebida alcoólica?
- Em caso afirmativo. Qual a quantidade e duração do hábito?

A PARTE III – LEVANTAMENTO - com espaços para a pesquisa das seguintes informações:

- Identificação dos fármacos dos medicamentos relatados;
- Identificação do tipo de prescrição do medicamento (isento de prescrição, sob prescrição ou sujeito a controle especial);
- Identificação da essencialidade dos medicamentos (presente ou não na lista RENAME);
- Classificação terapêutica dos fármacos relatados, segundo a Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC);
- Identificação dos sintomas/queixas/motivos da internação e morbidades e co-morbidades relacionadas.
- Classificação dos sintomas/queixas/motivos de internação segundo o 10° Código Internacional de Doenças (CID-10);
- Identificação, na literatura oficial, das reações adversas dos fármacos utilizados antes da internação hospitalar relacionados com os sintomas/queixas/motivos de internação.

Entende-se por literatura oficial a base de dados MICROMEDEX®, cuja assinatura é oferecida gratuitamente pelo Ministério da Saúde (MS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Ministério da Educação e Cultura (MEC) para hospitais pertencentes à Rede Sentinela, universidades estaduais e federais, através do endereço eletrônico http://www.portaldapesquisa.com.br; bem como o bulário da ANVISA, de acesso gratuito, disponível no endereço eletrônico http://www.anvisa.gov.br/bularioeletronico.

A PARTE IV – APLICAÇÃO DA ESCALA DE PROBABILIDADE DE RAM (NARANJO *et al.*, 1981), para análise da probabilidade dos sintomas/queixas/motivos de internação terem aparecido devido à utilização do medicamento.

Tabela 1. Escala de Probabilidade de RAM (NARANJO *et al.,* 1981)

Questões	Sim	Não	Desconhecida	Pontuação
1-Há documentação anterior conclusiva sobre a RAM?	+1	0	0	
2-O efeito adverso apareceu após a administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0	
3-Os efeitos adversos são amenizados quando o uso do fármaco é descontinuado ou quando é administrado um antagonista específico?	+1	0	0	
4-O efeito reaparece quando o fármaco é re-administrado?	+2	-1	0	
5-Há causas alternativas (além do fármaco) que poderiam ter causado a reação?	-1	+2	0	
6-A reação aparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0	
7-O fármaco foi detectado no sangue em concentrações conhecidas como tóxicas?	+1	0	0	
8-A reação é mais grave quando se aumenta a concentração do fármaco ou menos severa quando se diminui a concentração?	+1	0	0	
9-O paciente teve reação similar quando o mesmo fármaco ou outro similar foi administrado anteriormente?	+1	0	0	
10-O evento foi confirmado por uma evidência objetiva?	+1	0	0	
Total				

Fonte: (NARANJO *et al.*,1981)

3.5 Validação e confiabilidade do instrumento:

O instrumento de coleta de dados (formulário) foi validado em um estudo previamente realizado num hospital privado geral, localizado no município de Araraquara, em 2006 (MASTROIANNI *et al.*, 2009).

Para classificar as RAM quanto à causalidade foi utilizada a Escala de Probabilidade de RAM, por se tratar de um método simples, prático, validado e com alta taxa de confiabilidade e reprodutibilidade (NARANJO *et al.*,1981).

3.6 Período e coleta de dados:

Os dados foram coletados no segundo semestre de 2008, durante os meses de agosto a dezembro.

Para os pacientes que se incluíam nos critérios de inclusão e haviam utilizado algum medicamento antes da internação hospitalar, a coleta de dados iniciava-se explicando-lhe sobre os objetivos do estudo e questionando-lhe sobre o interesse em participar da pesquisa. No caso de interesse em participar, era lido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual era assinado pelo pesquisador e o paciente. Em seguida, iniciava-se a entrevista, coletando as informações contidas nas Partes I e II do formulário.

3.7 Análise dos dados:

As informações contidas na Parte III do formulário foram levantadas verificando o tipo de prescrição dos medicamentos: isentos de prescrição, sob prescrição e sob prescrição e sujeitos a controle especial, segundo a Portaria SVS/MS n. º 344, 12 de maio de 1998; Resolução RDC n.º 79, 04 de novembro de 2008; Resolução RDC n.° 138, 29 de maio de 2003. Verificou-se, também, a essencialidade dos fármacos, utilizando-se a Portaria GM/MS nº 2.012, de 24 de setembro de 2008. A classificação terapêutica dos fármacos (ATC) e o CID-10 dos sintomas/queixas/motivos de internação foram identificados consultando-se, respectivamente, os seguintes endereços eletrônicos:

- http://apps.who.int/classifications/zapps/icd/icd10online/;
- http://www.whocc.no/atcddd/.

A coleta das informações sobre RAM foi feita na base de dados MICROMEDEX®, no bulário da ANVISA e em livros de farmacologia (LAZO *et al.*, 2006) e farmacoterapêutica (ARONSON *et al.*, 2004; WELL *et al.*, 2007).

A análise do grau de causalidade da RAM identificada foi realizada utilizando-se a Escala de Probabilidade de RAM, proposta por Naranjo *et al.* (1981). De acordo com o somatório obtido por este método, as RAM foram classificadas segundo a tabela a seguir:

Tabela 2. Classificação das Reações Adversas a Medicamentos (RAM), segundo o critério estabelecido pela escala de probabilidade de RAM, proposto por Naranjo *et al.* (1981).

Classificação da RAM	Pontuação
Definida	≥ 9
Provável	entre 5 e 8
Possível	entre 1 e 4
Improvável	≤ 0

Fonte: (NARANJO *et al.*, 1981)

3.8 Tabulação:

A organização adequada de uma base de dados facilita sobremaneira a realização deste estudo, pois a informatização eletrônica contribui para padronização do processo de tratamento de dados. Assim sendo, foi elaborado um bando de dados para tabulação e interpretação em planilhas do aplicativo Microsoft Excel.

Estas planilhas foram desenvolvidas para que as informações coletadas por meio da utilização do formulário fossem inseridas em um banco de dados, para que fosse possível realizar a identificação e classificação das variáveis investigadas segundo os objetivos propostos, permitindo, assim, a análise estatística destes resultados.

A primeira planilha continha as informações dos pacientes internados que contemplaram os critérios de inclusão e fizeram uso de medicamentos em período anterior à internação hospitalar. Desta forma, as variáveis desta planilha eram:

- Número de identificação do formulário do paciente;
- Número da matrícula do paciente (dado do hospital);
- Sexo (M ou F);
- Idade (idoso ou não-idoso) - considerou-se idoso, o paciente com idade igual ou maior a 65 anos;

- Tempo de internação;
- Tabagista (sim ou não);
- Etilista (sim ou não)
- Se o paciente utilizou medicamento antes da internação hospitalar (sim ou não)
- Número de medicamentos utilizados;
- Número de fármacos utilizados;
- Sintomas/queixas/motivos de internação relatados pelos pacientes;
- Classificação dos sintomas/queixas/motivos de internação segundo o CID-10;
- Suspeita da internação ter sido por RAM (sim ou não)
- Análise do grau de causalidade (definida, provável, possível, improvável).

A segunda planilha era composta de informações sobre os medicamentos utilizados pelos pacientes que foram internados por possível RAM. Desta forma, as variáveis contempladas foram:

- Número de identificação do formulário do paciente;
- Identificação de todos os fármacos utilizados previamente à internação hospitalar;
- Identificação da classe terapêutica (classificação ATC) dos fármacos;
- RAM identificada e comprovada na literatura;
- CID-10 dos motivos da internação que são RAM encontradas na literatura;
- Tipo de receituário (SP - sob prescrição; MIP – isentos de prescrição; CE – sujeito a controle especial);
- Essencialidade (presente ou não na lista RENAME);
- Classificação do grau de imputabilidade (definida, provável, possível), segundo a Escala de Probabilidade de RAM.

3.9 Análise Estatística:

Realizou-se a estatística descritiva das variáveis obtidas por meio do formulário (perfil demográfico dos pacientes internados por possível RAM, medicamentos relacionados com os efeitos adversos, de acordo com o tipo de receituário, essencialidade e classificação anatômico terapêutica, bem como os sintomas/queixas/motivos de internação, segundo o CID-10, considerados possíveis RAM), apresentando-as em tabelas, segundo a freqüência.

Avaliações entre as internações por possível RAM e as variáveis quantitativas (número de fármacos utilizados e tempo de internação) foram realizadas pelo teste de Mann-Whitney. Além disso, correlações entre essas duas variáveis foram quantificadas pelo coeficiente de Spearman. Estes testes são utilizados quando as variáveis estudadas não obedecem à distribuição normal (ARANGO, H.G., 2005).

O teste do qui-quadrado foi calculado para verificar associação entre o grupo de pacientes internados com possível RAM identificada e as variáveis qualitativas (sexo, idade, consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo).

Adotou-se o nível de significância de 5% para a tomada de decisão, incluindo o teste de Mann-Whitney, o teste qui-quadrado e a correlação de Spearman.

Um dos objetivos da pesquisa epidemiológica é o reconhecimento de uma relação causal entre a exposição particular (fator de risco ou proteção) e um desfecho de interesse (KALE, *et al.*, 2009). Para mensurar quantitativamente esta relação, utilizam-se medidas de associação, tal como o risco relativo (RR).

Portanto, calculou-se o RR dos pacientes internados na clínica médica com RAM identificada, para verificar se o sexo, a idade, o consumo de bebidas alcoólicas, hábito de tabagismo e administração de medicamentos essenciais (pertencentes à lista RENAME) são considerados fatores de risco para internação por possíveis efeitos adversos a medicamentos. Para os idosos, também foi calculado o RR do uso de medicamentos impróprios.

Os cálculos estatísticos foram realizados, utilizando o endereço eletrônico para estatística computacional, disponível em: <http://faculty.vassar.edu/lowry/VassarStats.html>.

3.10 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP):

O presente estudo foi submetido ao CEP do hospital de estudo e aprovado sob o processo n° 2601/2008 (ANEXO C).

4. Resultados:

4.1 Descrição da amostra:

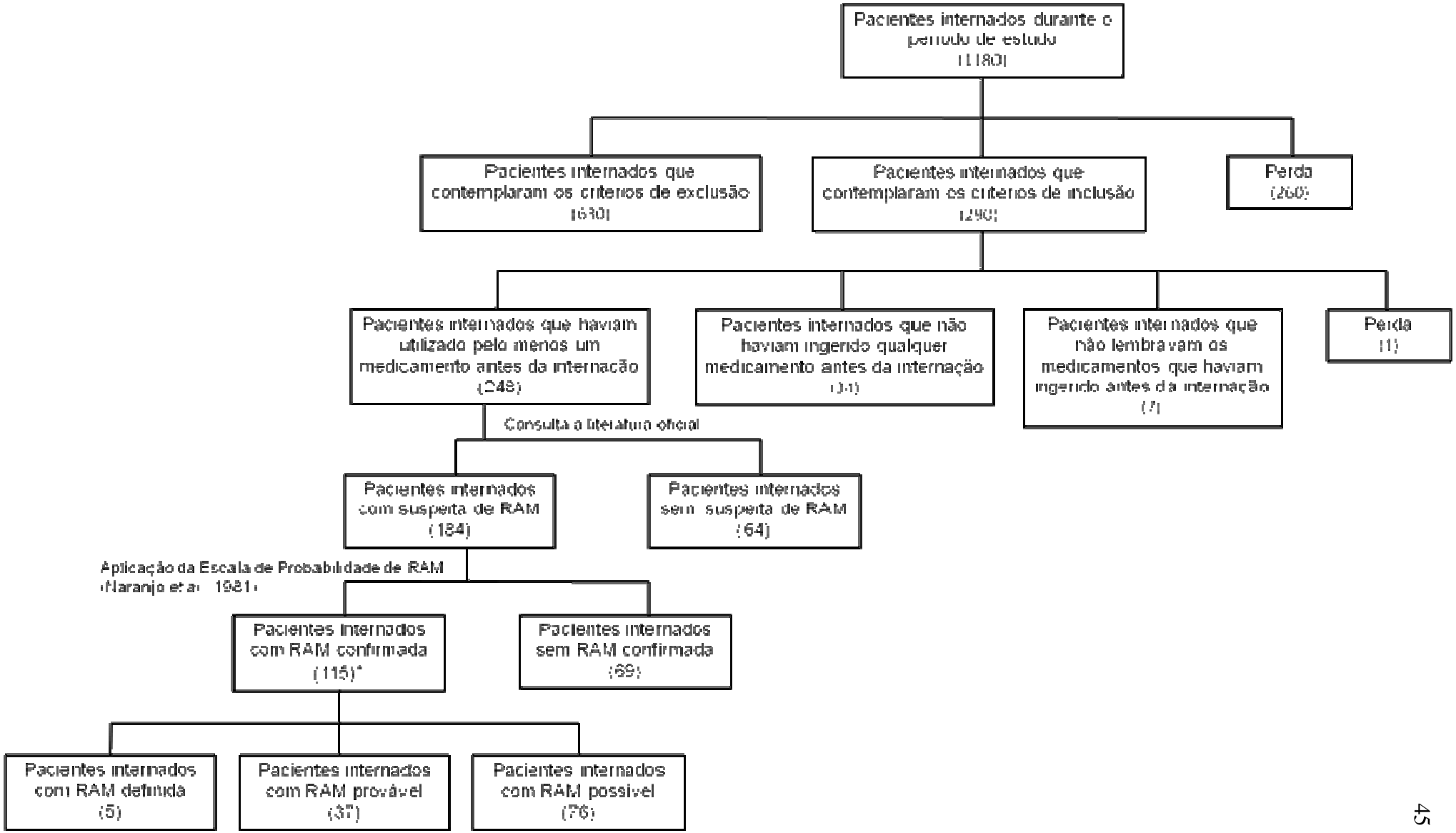
Durante o período de coleta, de agosto a dezembro de 2008, foram internados 1.180 pacientes na clínica médica do hospital de estudo. Destes, 290 pacientes [24,6% (290/1180)] contemplaram os critérios de inclusão, 630 pacientes [53,4% (630/1180)] os critérios de exclusão e 260 pacientes [22,0% (260/1180)] não foram entrevistados por estarem em consulta médica, realizando exames, conversando com outros profissionais da saúde, por estarem dormindo ou por não se encontrarem nos quartos no momento da coleta, bem como por impossibilidade do pesquisador realizar a entrevista, uma vez que se optou por uma única pessoa, devidamente treinada, para coletar os dados, diminuindo a subjetividade nesta etapa da pesquisa (FIGURA 2).

As variáveis consideradas como critérios de exclusão podem ser observadas na tabela 3.

Foram entrevistados 290 pacientes, destes, 34 [11,7% (34/290)] não haviam utilizado qualquer medicamento antes da internação hospitalar, um (0,3%) não quis mais continuar na pesquisa, sendo devolvido o TCLE e o formulário preenchido com as informações coletadas, sete [2,4% (7/290)] não se lembraram dos medicamentos que haviam utilizado antes da internação hospitalar, sendo que, nestes casos, foi impossível realizar a pesquisa nos prontuários por estarem indisponíveis para a consulta e 248 [85,5% (248/290)] haviam ingerido pelo menos um medicamento previamente à internação (FIGURA 2).

Os 248 pacientes que relataram o uso de medicamentos (231 fármacos diferentes), utilizaram, em média, cinco medicamentos por pessoa (5,2±2,6). Cada paciente informou, em média, dois (2,1±1,32) sintomas/queixas/motivos de internação, sendo 114 deles inéditos; e permaneceram, em média, onze dias hospitalizados (11,0±11,4). A maioria dos pacientes admitidos no hospital eram mulheres [60,5% (150/248)] e não-idosos [60,5% (150/248)]; e 69 [27,8% (69/248)] mencionaram consumo de bebida alcoólica e/ou hábito de tabagismo.

Figura 2. Fluxograma dos pacientes internados na clínica médica em um hospital de ensino, segundo os critérios de exclusão e inclusão, perda, uso de medicamentos antes da internação e o grau de causalidade entre o uso de medicamento e o motivo de internação - Reação Adversa a Medicamento (RAM)



* O número de pacientes internados com RAM confirmada é menor do que a soma do número de pacientes segundo os tipos de RAM definida, provável e possível. A diferença é explicada devido a três pacientes terem seus sintomas/queixas/motivos de internação classificados em mais de uma categoria de causalidade

Tabela 3. Frequência dos critérios de exclusão referentes aos pacientes internados na clínica médica em um hospital de ensino, Ribeirão Preto, SP, 2008 (n=1180)

Critérios de exclusão	Freqüência N (%)
Pacientes em isolamento	06 (1,0)
Pacientes menores de 18 anos	14 (2,2)
Pacientes com tempo de internação menor a 24 horas	45 (7,1)
Pacientes que se recusaram a participar do estudo	50 (7,9)
Pacientes transferidos de outro hospital ou enfermaria	74 (11,7)
Pacientes internados para realização de exames	93 (14,8)
Pacientes internados por cirurgias pré-agendadas	95 (15,1)
Pacientes incapazes de falar	124 (19,7)
Pacientes internados para tratamento	129 (20,5)
TOTAL	**630**

4.2 Frequência de internações hospitalares por RAM:

Houve a suspeita do motivo da internação ter sido uma Reação Adversa a Medicamentos (RAM) em 184 pacientes, baseado nas literaturas oficialmente reconhecidas. Todavia, quando foi aplicada a Escala de Probabilidade de RAM, confirmou-se esta suspeita em 115 pacientes, ou seja, em 46,4% (115/248) dos pacientes que relataram o uso de medicamento antes da internação, o sintoma/queixa/motivo de internação era uma possível reação adversa ao medicamento (FIGURA 2).

A prevalência de internações hospitalares por RAM, na clínica médica, foi 9,7% (115/1.180). Vale ressaltar que este valor é subnotificado, uma vez que não foi possível entrevistar 260 pacientes internados nesta enfermaria. Portanto, esta prevalência pode ser maior.

4.3 Análise da causalidade das reações adversas:

Os 115 pacientes internados na clínica médica apresentaram 178 sintomas/queixas/motivos de internação que foram considerados RAM, sendo 49 inéditos. O maior número RAM observado em relação ao número de pacientes admitidos por este problema pode ser explicado, pois um paciente pode relatar mais de um sintoma/queixas/motivos de internação, o qual poderá estar relacionado com o motivo da internação hospitalar.

Ao se aplicar a Escala de Probabilidade de RAM (NARANJO *et al.*, 1981) para proceder à análise de causalidade, obtiveram-se os seguintes resultados: seis [3,4% (6/178)] definidas, 54 [30,3% (54/178)] prováveis e 118 [66,3% (118/178)] possíveis.

4.4 Descrição demográfica dos pacientes internados, segundo internação por RAM

Observou-se que as mulheres [76 (66,1%)] foram mais acometidas por RAM do que os homens [39 (33,9%)]. Quanto à idade, os não-idosos [66 (57,4%)] foram mais susceptíveis à internação por RAM do que os idosos [49 (42,6%)]. No entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes internados com RAM identificadas e os pacientes internados sem RAM identificadas para as variáveis sexo e idade. (TABELA 4).

Em relação à ingestão de bebidas alcoólicas e/ou tabagismo, verificou-se que 35 pacientes consumiam álcool e 34 fumavam. Destes 69 pacientes, 27 [39,1% (27/69)] foram internados por RAM. Ocorreu significância somente em relação à variável consumo de bebida alcoólica, indicando chance menor dos pacientes que consumiram bebidas alcoólicas serem internados por RAM sobre os que não relataram este hábito. (TABELA 4).

Tabela 4. Frequência das Reações Adversas a Medicamentos (RAM), identificadas e não identificadas, em pacientes internados na clínica médica de um hospital de ensino, segundo idade, sexo, consumo de bebidas alcoólicas e hábito de tabagismo, Ribeirão Preto, SP, 2008 (n= 248)

	RAM não identificada	RAM identificada	RR	(IC95%)	p
Variáveis	**n (%)**	**n (%)**			
Idade					
Idoso	49 (36,8)	49 (42,6)	1,1	(0,8 – 1,5)	0,354
Não-idoso	84 (63,2)	66 (57,4)			
Sexo					
Fem.	59 (44,4)	76 (66,1)	1,3	(0,9 – 1,7)	0,093
Masc.	74 (55,6)	39 (33,9)			
Consumo de etanol					
Sim	25 (18,8)	10 (8,7)	0,6	(0,3 - 0,9)	0,023*
Não	108 (81,2)	105 (91,3)			
Tabagismo					
Sim	17 (12,8)	17 (14,8)	1,1	(0,7 – 1,6)	0,648
Não	116 (87,2)	98 (85,2)			

RR: risco relativo (sim/não ou fem/masc), IC95%: Intervalo de confiança de 95% para RR
p: Nível descritivo do teste de associação do qui-quadrado
* Significativo ao p<0,05

Não ficou evidenciada correlação significativa entre as variáveis: número de fármacos consumidos previamente à internação e tempo de internação (dias), tanto para os pacientes sem RAM identificadas (Coef. de Spearman= 0,029, p= 0,744) como para os pacientes com RAM identificadas (Coef. de Spearman= 0,122 p= 0,193), ou seja, não há evidência de que o número de fármacos utilizados influencia no tempo de internação.

Considerando-se os pacientes divididos em dois grupos: sem RAM identificadas e com RAM identificadas (global), isto é, independentemente de idade e sexo, o teste de Mann-Whitney apontou diferença significativa apenas quanto ao número de fármacos (TABELA 5). Neste caso, há evidência de que os pacientes com RAM identificadas ingeriram número maior de fármacos

antes da internação hospitalar. Por outro lado, não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao tempo de internação, para os pacientes com RAM identificadas e os pacientes sem RAM identificadas. Na tabela 5 são apresentadas as estatísticas descritivas (quartis) das variáveis quantitativas, de acordo com a idade, o sexo dos pacientes e RAM (identificadas e não identificadas).

Tabela 5. Número de fármacos utilizados previamente à internação hospitalar e o tempo de internação (dias) dos pacientes internados na clínica médica em um hospital de ensino, segundo idade, sexo e RAM (identificadas e não identificadas), Ribeirão Preto, SP, 2008 (n=248)

Idade	Sexo		No. de fármacos		Tempo internação (dias)	
			RAM não identificada	RAM identificada	RAM não identificada	RAM identificada
Idoso	Fem.	n=	28	34	28	34
		Q=	5 (4 - 7)	6 (4 - 8)	8 (6 - 15)	5 (3 - 10)
	Masc.	n=	21	15	21	15
		Q=	5 (3 - 7)	6 (5 - 8)	9 (6 - 14)	8 (6 - 12)
Não-idoso	Fem.	n=	46	42	46	42
		Q=	5 (3 - 6)	6 (4 - 7)	8 (4 - 10)	9 (4 - 14)
	Masc.	n=	38	24	38	24
		Q=	3 (2 - 6)	5 (3 - 6)	8 (3 - 15)	13 (8 - 22)
Global		n=	133	115	133	115
		Q=	4 (3 - 6)	5 (4 - 8)	8 (4 - 11)	8 (4 - 14)
		p=	0,006*		0,572	

n= número de pacientes Q= Mediana (1° quartil – 3° quartil)
p= Nível descritivo do teste de Mann-Whitney para comparação entre internações por RAM ou sem RAM quanto ao global
* Significativo ao p<0,05

Dos 98 idosos entrevistados, 43 (43,9%) utilizaram, pelo menos, um medicamento considerado inapropriado para esta faixa etária, segundo a atualização dos critérios de Beers (FICK *et al.*, 2003) (FIGURA 3).

De acordo com estes critérios, os fármacos que deveriam ser evitados em idosos são classificados em duas categorias. A primeira, diz respeito aos fármacos inapropriados para o uso, independentemente do diagnóstico ou da condição clínica do paciente. A segunda se refere aos fármacos inapropriados ao uso, considerando o diagnóstico ou a condição clínica do paciente. Quando

se consideram estas categorias, observou-se que 40 idosos utilizaram os fármacos classificados na categoria 1, e 3 idosos consumiram os fármacos da categoria 2 (FIGURA 3). Ao todo, identificou-se 18 (12,7%) fármacos inéditos considerados impróprios, dos 150, também inéditos, relatados pelos idosos.

Dos 43 idosos que relataram o uso de medicamentos impróprios, 24 (55,8%) foram internados por possível RAM (FIGURA 3) sendo que, em apenas 07 [29,2% (07/24)] pacientes, os medicamentos impróprios poderiam ter ocasionado os sintomas/queixas/motivos de internação relatados. Cabe ressaltar que os outros 17 pacientes que utilizaram fármacos listados nos critérios de Beers apresentaram RAM não relacionadas à utilização desses fármacos. Portanto, os sintomas/queixas/motivos de internação foram oriundos da utilização de fármacos que não contemplam a lista de medicamentos inadequados. O uso de medicamentos impróprios não foi detectado como fator de risco para as internações por possível RAM [RR=1,3; IC 95% (0,8-2,2)].

Os fármacos classificados como inadequados para uso em idosos independentemente da condição ou do diagnóstico, nos quais se identificou possível RAM, foram: amiodarona, amitriptilina, cimetidina, clonidina, diazepam, estrógeno, fluoxetina, lorazepam (em dose superior à 3mg), óleo mineral e sulfato ferroso (em dose superior à 325mg). No entanto, apenas a amiodarona, cimetidina, clonidina, estrógeno, fluoxetina, lorazepam estavam envolvidos com RAM. Os demais, apesar de não estarem relacionados com os efeitos adversos relatados pelos pacientes, também deveriam ser evitados, por terem alto potencial de causar efeitos danosos e por haver alternativas mais seguras.

Quando se considera a condição clínica do paciente ou o diagnóstico, observou-se que um idoso com RAM identificada, diagnosticado com doença pulmonar obstrutiva, estava fazendo uso de propranolol, o qual deveria ser evitado, uma vez que pode exacerbar ou propiciar o início da depressão respiratória (FICK *et al.,* 2003).

Para os 19 pacientes idosos internados no hospital sem RAM identificada, os fármacos pertencentes à lista de Beers consumidos foram: amiodarona, clonidina, dexclorfeniramina, diazepam, estrógeno, fluoxetina, metildopa, nitrofurantoína, óleo mineral, prometazina, sulfato ferroso e

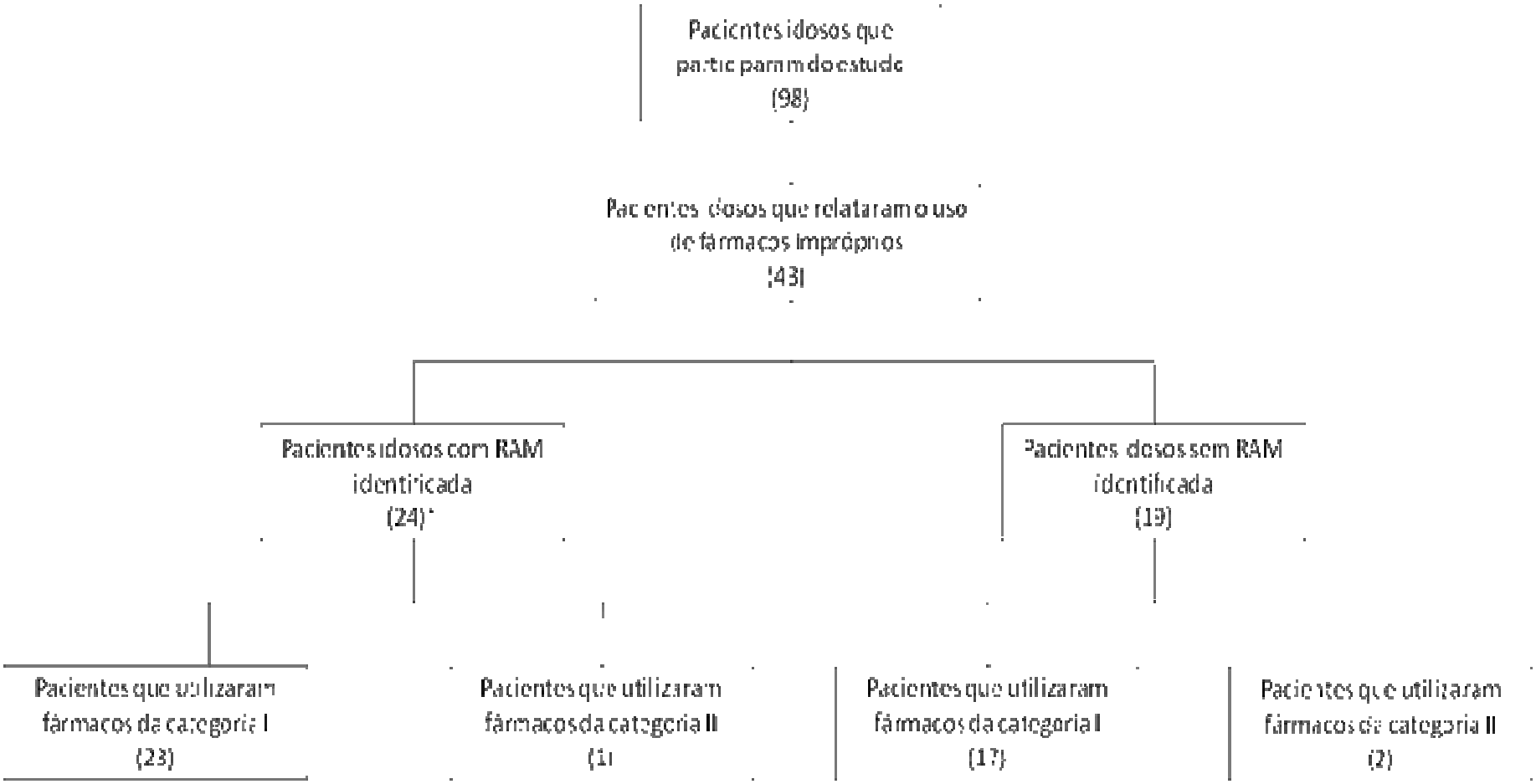
ticlopidina. Estes fármacos deveriam ser evitados independentemente do diagnóstico e da condição clínica do paciente.

Quando se considera a condição ou o diagnóstico, observou-se que, em dois pacientes sem RAM identificada, um com diagnóstico de desordens na coagulação sanguínea e outro com síncope, utilizaram, respectivamente, ácido acetilsalicílico e clonazepam. Nestas condições, estes fármacos podem causar aumento do INR e síncope, motivos pelos quais deveriam ser evitados.

4.5 Sintomas/queixas/motivos de internação como causa de internação hospitalar:

Os sintomas/queixas/motivos de internação considerados RAM foram classificados segundo o CID-10, sendo os sistemas mais frequentemente envolvidos com a internação hospitalar foram: do aparelho *digestório* (23,0%) – [dor abdominal, diarréia, dor de estômago, vômito, náusea, obstipação intestinal, peritonite], *sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e laboratoriais* (20,2%) –[fadiga, tontura, dor de cabeça, febre], do *aparelho respiratório* (20,2%) – [falta de ar, tosse]; *aparelho circulatório* (14,6%) – [dor no peito, edema, taquicardia]; *endócrino, nutricional e metabólico* (6,2%)- [hiperglicemia], os quais somaram 84,2% das RAM identificadas (TABELA 6). A tabela 7 demonstra quais sistemas foram mais acometidos por RAM, segundo a escala de probabilidade de RAM.

Figura 3. Fluxograma dos pacientes idosos que participaram do estudo ,segundo a utilização de medicamentos impróprios para esta faixa etária, RAM identificada e classificação dos fármacos impróprios de acordo com as categorias (I - deveriam ser evitados independentemente do diagnóstico ou condição clínica; II- deveriam ser evitados, considerando a condição clínica ou diagnóstico).



* Em apenas 07 pacientes os fármacos impróprios para o uso em idosos foram responsáveis pelos sintomas/queixas/motivos de internação mencionados. Nos demais pacientes, os fármacos não listados nos critérios de Beers foram os associados aos efeitos adversos.

Tabela 6. Frequência dos sintomas/queixas/motivos de internação, por sistema, considerados Reação Adversa a Medicamento (RAM), relatados pelos pacientes internados na clínica médica, em um hospital de ensino - Ribeirão Preto, SP, 2008 (n=115)

CID-10	Freqüência N (%)	RAM relatadas
Aparelho digestório	41 (23,0)	Dor abdominal (9), diarréia (8), dor de estômago (5), vômito (4), náusea (3), hematemese (2), obstipação (2), peritonite (2), ânsia (1), cirrose hepática (1), distúrbios gastrintestinais (1), melena (1), refluxo gastrintestinal (1), úlcera gastrintestinal (1)
Sintomas, sinais e achados anormais	36 (20,2)	Fadiga (22), tontura (6), dor de cabeça (2), febre (2), fraqueza (1), parestesia (1), síncope (1), tremor (1)
Aparelho respiratório	36 (20,2)	Falta de ar (27), tosse (7), broncoespasmo (1), pneumonia (1)
Aparelho circulatório	26 (14,6)	Dor no peito (16), edema (5), taquicardia (2), hipertensão (1), arritmia (1), hipotensão (1)
Endócrino, nutricional e metabólico	11 (6,2)	Hiperglicemia (10), hipoglicemia (1)
Pele e tecido subcutâneo	9 (5,1)	Eritema (4), reação alérgica (3), prurido (1), erupções na pele (1)
Sistema ósteomuscular e do tecido conjuntivo	9 (5,1)	Dor na coluna (4), dor nos membros inferiores (2), mialgia (1), diarréia (1), dor no corpo (1)
Aparelho geniturinário e hormônio sexual	3 (1,7)	Proteinúria (2), hematúria (1)
Sistema nervoso	3 (1,7)	Sonolência (1), perda de memória (1), agitação (1)
Sangue, órgãos hematopoiéticos e transtornos imunitários	2 (1,1)	Anemia (2)
Causas externas	2 (1,1)	Intoxicação por glicosídeos cardíacos (2)
TOTAL	**178**	

Tabela 7. Frequência dos sintomas/queixas/motivos de internação, por sistema, segundo a Escala de Probabilidade de RAM, relatados pelos pacientes internados na clínica médica, em um hospital de ensino - Ribeirão Preto, SP, 2008 (n=115)

Classificação CID-10	RAM total N (%)	Classificação das RAM segundo a Escala de Probabilidade		
		Definida N(%)	Provável N(%)	Possível N(%)
Aparelho digestório	41 (23,0)	0	12 (22,2)	29 (24,6)
Sintomas, sinais e achados anormais	36 (20,2)	0	12 (22,2)	24 (20,3)
Aparelho respiratório	36 (20,2)	2 (33,3)	10 (18,6)	24 (20,3)
Aparelho circulatório	26 (14,6)	0	9 (16,7)	17 (14,4)
Endócrino, nutricional e metabólico	11 (6,2)	1 (16,7)	3 (5,6)	7 (6,0)
Pele e tecido subcutâneo	9 (5,1)	2 (33,3)	4 (7,5)	3 (2,5)
Sistema ósteomuscular e do tecido conjuntivo	9 (5,1)	0	1 (1,8)	8 (6,8)
Aparelho geniturinário e horm. Sexual	3 (1,7)	0	1 (1,8)	2 (1,8)
Sistema nervoso	3 (1,7)	0	0	3 (2,5)
Sangue, órgãos hematopoiéticos e transtornos imunitários	2 (1,1)	1 (16,7)	1 (1,8)	0
Causas externas	2 (1,1)	0	1 (1,8)	1 (0,8)
Total	**178**	**6**	**54**	**118**

4.6 Fármacos relacionados com a internação hospitalar:

Dos 1288 fármacos relatados pelos pacientes que utilizaram pelo menos um medicamento antes da internação hospitalar, 265 [20,6% (265/1288)] estavam envolvidos com RAM, sendo 81 deles inéditos.

Em relação ao tipo de receituário dos fármacos observou-se que os mais envolvidos com RAM foram os que corresponderam a medicamentos sob prescrição [90,9% (241/265)], sendo que 25 (9,4%) ainda eram sujeitos a controle especial. Os medicamentos isentos de prescrição, apesar de menos freqüentes, também contribuíram com 9,1% (24/265) das internações hospitalares por RAM. Tratando-se da essencialidade (Lista RENAME 2008),

observou-se que 206 (77,4%) fármacos, sendo 47 inéditos, pertenciam à lista RENAME (FIGURA 4). A utilização dos medicamentos essenciais não foi detectada como fator de risco para internação por RAM [RR= 0,9; IC 95% (0,7 - 1,3)].

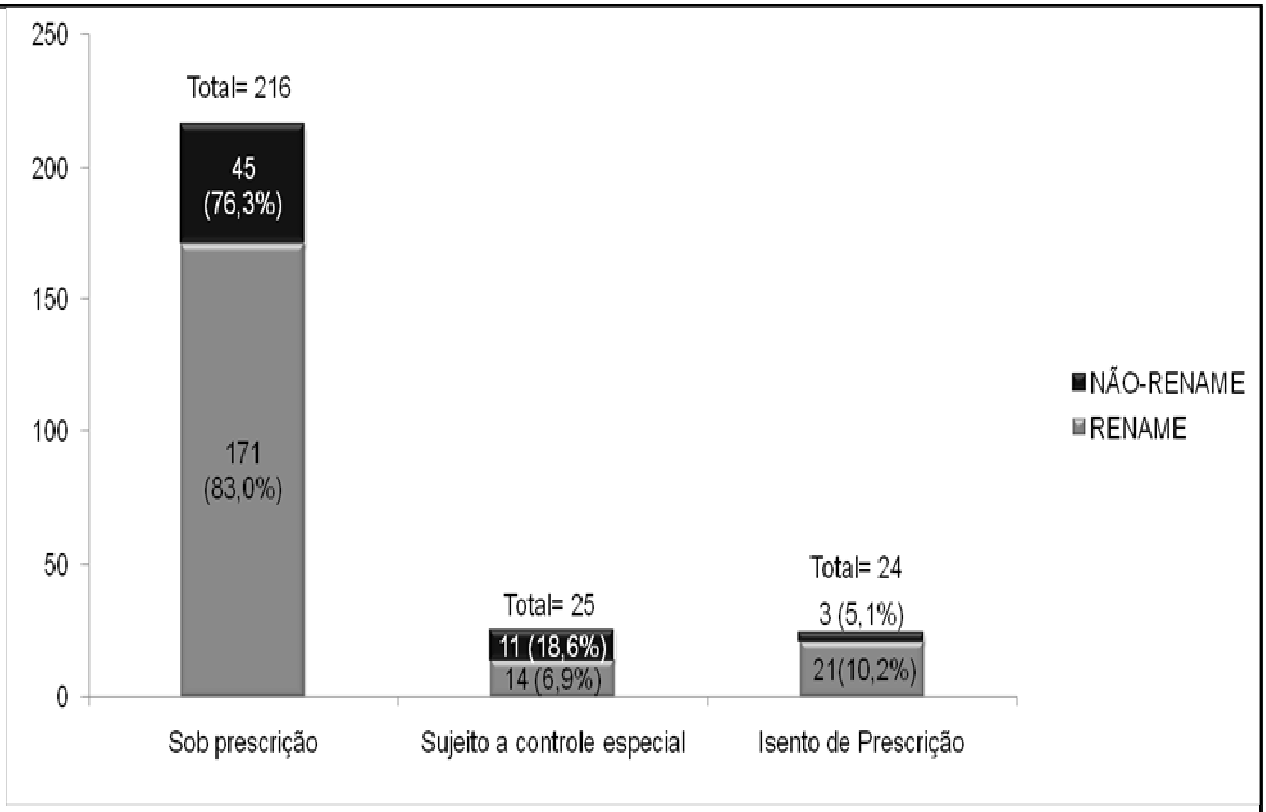


Figura 4. Frequência dos fármacos utilizados previamente à internação hospitalar pelos pacientes internados na clínica médica em um hospital de ensino, cujas Reações Adversas a Medicamento (RAM) estavam relacionadas com o motivo da internação, segundo o tipo de receituário e essencialidade, Ribeirão Preto, SP, 2008 (n=115)

Os fármacos mais frequentemente relacionados com RAM foram: *omeprazol* [8,7% (23/265)], *captopril* [7,5% (20/265)], *insulina* [7,5% (20/265)], *ácido acetilsalicílico* [6,4% (17/265)], *furosemida* [5,3% (14/265)], *propranolol* [3,8% (10/265)], *sinvastatina* [3,8% (10/265)], *carvedilol* [3,0% (8/265)], *digoxina* [3,0% (8/265)] e *enalapril* [2,6% (7/265)]; os quais estavam relacionados com a internação de 81 [70,4% (81/115)] pacientes (TABELA 8). O ANEXO D mostra todos os fármacos relacionados com RAM observados neste estudo.

Tabela 8. Frequência dos 10 fármacos mais utilizados previamente à internação hospitalar pelos pacientes internados na clínica médica em um hospital de ensino, cujas Reações Adversas a Medicamentos (RAM) estavam relacionadas com o motivo da internação, Ribeirão Preto, São Paulo, 2008 (n= 115)

Fármaco	Freq. N	RAM relacionadas
omeprazol	23	Fadiga (7), dor abdominal (6), broncoespasmo (4), dor no peito (4), tosse (4), diarréia (2), edema (2), dor nas costas (2), vômito (2), hepatotoxicidade (1), anemia (1), dor nos membros inferiores (1), febre (1) taquicardia (1)
captopril	20	Broncoespasmo (8), angina (6), tosse (4), diarréia (3), taquicardia (2), úlcera gastrintestinal (1), febre (1), dor abdominal (1), vômito (1), hipoglicemia (1), sonolência (1), hipotensão (1)
insulina	20	Resistência à insulina (8), broncoespasmo (5), dor no peito (5), diarréia (2), anemia (1), hipoglicemia (1), edema (1)
ácido acetilsalicílico	17	Broncoespasmo (14), angina (3), hipertensão (1), úlcera gastrintestinal (1)
furosemida	14	Dor abdominal (4), tontura (3), diarréia (3), náusea (1), anemia (1), eritema (1), hiperglicemia (1), febre (1)
propranolol	10	Fadiga (6), broncoespasmo (5), angina (2), diarréia (1), vômito (1), prurido (1), desordem gastrintestinal (1)
sinvastatina	10	Angina (4), dor abdominal (2), tontura (2), proteinúria (2), fadiga (2), obstipação intestinal (1)
carvedilol	8	Broncoespasmo (4), edema (2), tosse (1), fadiga (2), eritema (1), síncope (1), angina (1)
digoxina	8	Intoxicação digitálica (2), fadiga (2), tontura (2), dor abdominal (1), dor de cabeça (1)
enalapril	7	Tontura (2), hiperglicemia (2), fadiga (1), anemia (1), mialgia (1), parestesia (1), tosse (1)

De acordo com a classificação Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC), verificou-se que as três classes terapêuticas mais freqüentemente associadas às internações hospitalares por RAM foram: do aparelho *cardiovascular* [47,2% (125/265)], do aparelho *digestório* [22,3% (59/265)] e *sistema nervoso central* [15,5% (41/265)], as quais corresponderam a 85,0% dos medicamentos utilizados responsáveis por RAM (FIGURA 5).

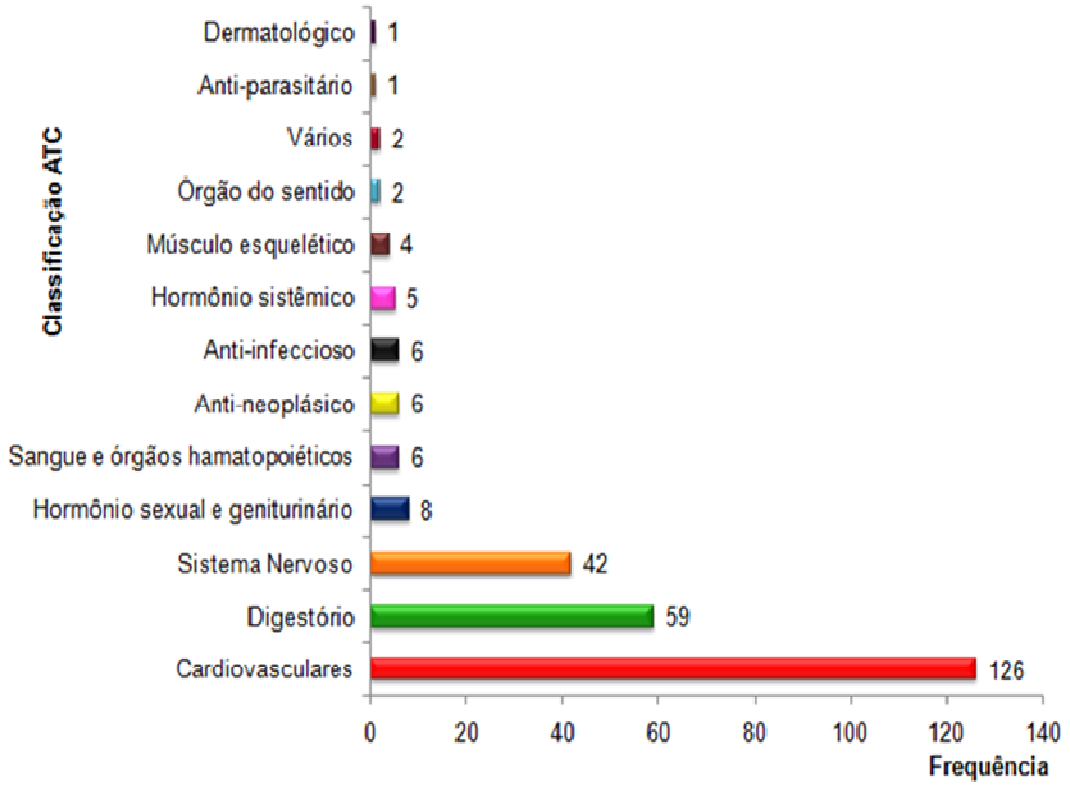


Figura 5. Frequencia dos fármacos, segundo a Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC), responsáveis pelas RAM. Ribeirão Preto, SP, 2008

Os 265 fármacos utilizados antes da internação hospitalar foram relacionados com 341 RAM. O maior número de RAM obtido em relação ao número de fármacos envolvidos com este problema pode ser explicado devido a um fármaco poder causar mais de um efeito adverso (TABELA 9).

Observou-se que alguns fármacos com uso menos frequente antes da internação foram responsáveis pela internação hospitalar todas as vezes que foram utilizados, como é o caso dos fármacos categorizados em *vários* (cloridrato de sevelamer), os *dermatológicos* (oxiconazol), os *anti-parasitários*

(cloroquina), os *anti-infecciosos* (ciprofloxacino, norfloxacino, lamivudina e cefepime), os do *sangue e órgãos hematopoiéticos* (varfarina sódica, femprocumona e clopidogrel), bem como e os *anti-neoplásicos* (letrozol, capecitabina, metotrexato e micofenolato mofetil).

Tabela 9. Frequência dos fármacos, por classes terapêuticas, utilizados previamente à internação hospitalar pelos pacientes internados na clínica médica em um hospital de ensino, cujas Reações Adversas a Medicamentos (RAM) estavam relacionadas com a internação hospitalar, segundo a Escala de Probabilidade de RAM, Ribeirão Preto, SP, 2008 (n=115)

Classificação ATC	N fármacos do grupo	RAM total N (%)	Classificação das RAM segundo a Escala de Probabilidade		
			Definida N(%)	Provável N(%)	Possível N(%)
Cardiovasculares	125	166 (48,7)	7 (77,8)	74 (54,8)	85 (43,1)
Digestório	59	78 (22,9)	1 (11,1)	24 (17,8)	53 (26,9)
Sistema Nervoso	41	48 (14,1)	0	15 (11,1)	33 (16,7)
Hormônio sexual e geniturinário	8	8 (2,3)	0	1 (0,7)	7 (3,6)
Sangue e órgãos hamatopoiéticos	6	10 (2,9)	0	9 (6,7)	1 (0,5)
Anti-neoplásico	6	8 (2,3)	1 (11,1)	1 (0,7)	6 (3,0)
Anti-infeccioso	6	8 (2,3)	0	7 (5,2)	1 (0,5)
Hormônio sistêmico	5	5 (1,5)	0	2 (1,5)	3 (1,5)
Músculo esquelético	4	4 (1,2)	0	0	4 (2,1)
Órgão do sentido	2	2 (0,6)	0	0	2 (1,1)
Vários	2	2 (0,6)	0	2 (1,5)	0
Anti-parasitário	1	1 (0,3)	0	0	1 (0,5)
Dermatológico	1	1 (0,3)	0	0	1 (0,5)
TOTAL	**265**	**341**	**9**	**135**	**197**

5. Discussão:

O presente estudo teve como objetivos estimar a prevalência de internações hospitalares por Reações Adversas a Medicamentos (RAM), identificar o perfil demográfico dos pacientes acometidos, bem como identificar os fármacos e os sintomas/queixas/motivos de internação que resultam na admissão hospitalar do paciente.

Vários estudos demonstram que as RAM são causas de internações hospitalares, sendo responsáveis por 0,5% a 32,9% das internações em instituições de saúde (DORMANN *et al.*; 2003; PIRMOHAMED *et al.*, 2004; KOH *et al.*, 2005; HOOFT *et al.*, 2006; PATEL *et al.*; 2007; ZOPF *et al.*, 2008b; MASTROIANNI *et al.*, 2009). Esta variação pode ser justificada devido aos diferentes métodos e definições utilizados para a coleta de dados e avaliação da causalidade, bem como pelas diferentes características da população de estudo e da especialidade médica selecionada para realização da pesquisa. (HALLAS *et al.*, 1992; BEIJER *et al.*; 2002; ZOLEZZI *et al.*, 2005). Portanto, as avaliações destes trabalhos devem ser feitas com critério, para que não haja comparações equivocadas entre eles.

No presente estudo, as RAM foram consideradas possíveis causas de internação em 9,7% dos pacientes internados na clínica médica, durante o período de coleta de dados. Apesar de esta prevalência ser subestimada, uma vez que 260 pacientes não foram entrevistados, esta porcentagem é um indicador importante para a gestão hospitalar, pois, a partir dele, a instituição de saúde se conscientiza sobre a existência e a magnitude de um problema, que onera desnecessariamente o hospital. Além disso, estimula os profissionais de saúde a desenvolverem programas de monitorização de RAM, para que se minimizem as internações por este motivo, resultando em economia para a instituição de saúde. O dinheiro economizado poderia ser investido em outros setores hospitalares ou em outros programas que visem à segurança do paciente, melhorando, deste modo, a atenção à saúde.

Todavia, quando se considera para os cálculos de prevalência apenas os pacientes que ingeriram algum medicamento antes da internação, a estimativa passa a ser 46,4%. Este indicador revela a falta ou a inadequação de comunicação entre os profissionais de saúde e o usuário de medicamentos nos

níveis primários e secundários de saúde, indicando a necessidade de acompanhamento farmacoterapêutico nestes setores. Desta forma, seria possível prevenir 70% a 80% das internações hospitalares por RAM (MOORE *et al.*,1998; LAGNAOUI *et al.*, 2000), por se tratarem de efeitos adversos classificados como dose dependente ou do tipo A, cujo aparecimento é explicado pelos mecanismos de ação dos fármacos, os quais já foram descritos na literatura (RAWLINS *et al.,* 1977).

Com o seguimento terapêutico dos pacientes, seria possível promover o uso correto de medicamentos, bem como identificar e prevenir precocemente os erros de medicação e os problemas relacionados a medicamentos responsáveis por internações no nível terciário de saúde.

Al Mazroui *et al.* (2009) desenvolveram um trabalho para avaliar a influência de um programa de Atenção Farmacêutica (acompanhamento farmacoterapêutico) no controle da patologia e nos resultados da qualidade de vida em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Para tanto, elaboraram um estudo longitudinal e prospectivo, o qual foi realizado durante 12 meses. Os pesquisadores observaram reduções estatisticamente significativas nos valores de hemoglobina glicosilada, bem como nas pressões sistólica e diastólica, no grupo que recebeu as intervenções. Estas diferenças não foram observadas no grupo controle. Em relação à qualidade de vida, houve melhora estatisticamente significativa, durante os 12 meses de seguimento, para o grupo com acompanhamento farmacoterapêutico. Já para o grupo controle, a qualidade de vida mostrou-se constante. Os dados deste estudo corroboram com o que está sendo proposto pelo presente trabalho, ou seja, que as ações de Atenção Farmacêutica são um instrumento eficaz para prevenir e resolver problemas relacionados a medicamentos. E, se realizadas em nível ambulatorial, poderiam minimizar internações por efeitos adversos a medicamentos.

Além de estarem envolvidas com as internações hospitalares, as RAM prolongam o tempo de internação. Fattinger *et al.* (1999) ao analisarem as internações hospitalares de pacientes em dois hospitais de ensino observaram que os pacientes com RAM clinicamente significativas permaneceram mais tempo internados em relação aos pacientes que não apresentaram RAM. Moore *et al.*(1998) observaram que os pacientes internados por RAM

permaneceram menos tempo hospitalizados em relação aos pacientes internações sem RAM e, as RAM graves intra-hospitalares, foram responsáveis pelo aumento do período de internação em 5,3% a 8,5%. Estes dias excedidos geraram gastos consideráveis aos sistemas de saúde, e, se metade das internações classificadas como RAM graves fossem prevenidas, na clínica estudada, o hospital poderia economizar, por ano, aproximadamente 59.362 euros (MOORE *et al.*, 1998).

Estes trabalhos observaram que as RAM que ocorreram durante o período em que o paciente esteve internado foram responsáveis em prolongar o tempo de internação. Como o presente estudo avaliou as internações hospitalares, cujas causas foram RAM, admite-se que estes efeitos adversos ocorreram antes da internação. Por isso, não se observou diferenças estatisticamente significativas entre o tempo de internação dos pacientes internados por possível RAM e dos pacientes internados sem RAM. Além disso, por estas reações não terem sido detectadas precocemente, ou seja, no momento da admissão, os tratamentos propostos pelo hospital para os pacientes internados em função destes problemas relacionados a medicamentos (PRM) assemelhavam-se aos tratamentos propostos para os pacientes admitidos sem RAM, ou seja, visavam tratar patologias e não as manifestações clínicas dos efeitos adversos aos medicamentos utilizados. Isto também pode explicar o porquê do tempo de internação ter sido, em média, o mesmo para os pacientes internados na clínica médica que haviam utilizado algum medicamento previamente a internação.

Alexopoulou *et al.* (2008) também não observaram diferenças estatisticamente significativas no tempo de internação entre pacientes com RAM e em pacientes internados sem RAM. Porém, como se tratou de um estudo prospectivo, os autores concluíram que o diagnóstico precoce dos efeitos adversos, com a retirada do medicamento responsável, na maioria dos casos, pode ter influenciado para a rápida melhora dos pacientes. Por isso, segundo os pesquisadores, o período de internação foi, em média, o mesmo para os pacientes admitidos na enfermaria estudada.

Trabalhos demonstram que os idosos são de sete a nove vezes mais propensos a serem internados por RAM em relação aos não-idosos (MANNESSE *et al.*, 2000; BEIJER *et al.*, 2002). Estudo piloto realizado por

Mastroianni *et al.* (2009), utilizando método semelhante ao desta pesquisa, em um hospital privado, verificou que os idosos foram mais susceptíveis aos efeitos adversos a medicamentos. Esta característica pode ser explicada devida às alterações fisiológicas inerentes ao processo de envelhecimento, as quais promovem alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas no organismo do idoso. Essas mudanças os tornam mais susceptíveis aos efeitos dos fármacos e, desta forma, ao aparecimento de RAM (TURNHEIM, 1998).

No entanto, o presente estudo não observou diferenças significativas nas internações por possível RAM entre idosos e não-idosos [RR= 1,1; IC 95% (0,8 – 1,5)]. Cabe ressaltar que a freqüência de internações de não-idosos foi maior do que a freqüência de internação entre idosos, fato que pode explicar o número ligeiramente maior de internações por possível RAM entre os não-idosos.

Outros trabalhos também não identificaram a variável idade como fator de risco, ou seja, os pacientes idosos tiveram a mesma chance dos pacientes não-idosos de serem internados por possível RAM (MOORE *et al.*, 1998; FATTINGER *et al.*, 1999; LAGNAOUI *et al.*, 2000; KOH *et al.* ,2005; CAMARGO *et al.*, 2006). Segundo Camargo *et al.* (2006), em estudo realizado em um hospital de ensino da região sul do Brasil, não foi possível detectar diferenças estatísticas entre os grupos devido, provavelmente, ao perfil dos pacientes internados na clínica estudada, pois os pacientes não-idosos eram tão complexos quanto os idosos, além de também usarem polimedicação, fato este que pode influenciar nas internações por possível RAM.

Não há consenso na literatura quanto à variável sexo ser identificada como fator de risco para internações por possível RAM. Há trabalhos que demonstram que as mulheres são mais susceptíveis aos efeitos adversos aos medicamentos do que os homens (HALLAS *et al.*, 1992; MOORE *et al.*, 1998; FATTINGER *et al.*, 1999; LAGNAOUI *et al.*, 2000; HOOFT *et al.*, 2006; PATEL *et al.*, 2007; ZOPF *et al.*, 2008b). Esta observação pode ser devido ao maior teor de gordura corporal, aos aspectos fisiológicos (menstruação, gravidez, menopausa) e a questões culturais, uma vez que as mulheres aceitam mais suas doenças, utilizando com maior freqüência o sistema de saúde (PATEL *et al.*, 2007) . Porém, outros pesquisadores verificaram que mulheres e homens apresentam as mesmas chances de serem internados por possível RAM (KOH

et al., 2005; CAMARGO *et al.*, 2006; HOPF *et al.*, 2008; ALEXOPOULOU *et al.*, 2008).

Este trabalho não observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes com RAM identificadas e sem RAM identificadas [RR= 1,3; IC 95% (0,9 – 1,7)], mesmo sendo a porcentagem de mulheres internadas por possível RAM o dobro da porcentagem de homens internados pelo mesmo motivo. Todavia, é possível sugerir que há certa tendência do sexo feminino ser mais susceptível às internações por RAM (p=0,09). Se o nível de significância fosse um pouco menos rigoroso, como 10%, o teste qui-quadrado apontaria associação significativa entre possível RAM e sexo. A não significância em um nível menor pode ter sido pelo tamanho da amostra, pois o valor de "***p***" depende do número de pacientes considerados para a pesquisa. Contudo, este resultado tem valor significativo para a gestão hospitalar, pois ao conhecer o perfil e as características dos pacientes internados, torna-se possível e viável desenvolver programas de gerenciamento de risco hospitalar, primando pela melhoria contínua dos serviços de saúde para a população.

A questão sobre a influência da ingestão de bebidas alcoólicas e tabagismo como fatores de risco para RAM é controversa (CAAMAÑO et al., 2005; ONDER et al.; 2002). Caamaño *et al.* (2005) observaram que o uso de tabaco e álcool não estava significativamente associado com a presença de RAM na internação hospitalar. Já Onder *et al.* (2002) revelam que o álcool é um fator independente preditivo de RAM [OR=1,39; IC 95% (1,2-1,6)].

No presente estudo, as utilizações de álcool [RR= 0,6; IC 95% (0,3 – 0,9)] e tabaco [RR= 1,1; IC 95% (0,7 – 1,6)] não foram detectadas como fatores de risco. Nota-se, todavia, que o consumo de bebida alcoólica se mostrou como um fator de proteção para internação por possível RAM.

A maioria dos estudos sobre interações com álcool considera pacientes que fazem uso crônico e abusivo de bebidas alcoólicas. Há menos informação sobre aqueles que bebem moderadamente (OPAS, 2007). Kloner *et al.* (2007), realizaram revisão da literatura e observaram que a ingestão leve a moderada de bebidas alcoólicas promove efeitos benéficos ao sistema cardiovascular, pois aumenta o HDL (high-density lipoprotein cholesterol), reduz a viscosidade do plasma e a concentração de fibrinogênio, aumenta a fibrinólise, diminui a agregação plaquetária, melhora a função endotelial, reduz processo

inflamatório e promove efeito antioxidante. Como a maioria dos pacientes internados relatou consumo esporádico de bebidas alcoólicas e maior utilização de fármacos cardiovasculares, talvez isto possa explicar a menor chance de terem sido internados por possível RAM do que os pacientes que não fizeram uso desta droga.

Contudo, é importante elucidar aos usuários de medicamentos que o uso concomitante de fármacos com o etanol pode culminar em interações medicamentosas, com efeitos indesejáveis e graves. Sabe-se que o álcool altera a expressão ou a atividade de algumas enzimas utilizadas na biotransformação de vários fármacos. Em uso crônico, induz a atividade microssômica, determinando maior metabolismo de alguns fármacos. Em caso de sobrecarga aguda de álcool, há competição por sistemas detoxificadores hepáticos, com diminuição do metabolismo de certos medicamentos (OPAS, 2007).

Portanto, é necessário que o profissional de saúde seja formado para considerar todos os aspectos envolvidos na utilização de drogas lícitas (álcool e tabaco) conjuntamente com a farmacoterapia; orientando de forma adequada os usuários quanto aos riscos e benefícios desta utilização, através da prática da Atenção Farmacêutica.

A polimedicação é outro aspecto que favorece o desenvolvimento de RAM (HALLAS, *et al.*; 1992; FATTINGER *et al.*, 1999;; ZOPF *et al.* 2008a; CAMARGO *et al.*; 2006). Pirmohamed *et al.* (1998) verificaram que a probabilidade de se desenvolver RAM devido a interações medicamentosas aumenta com o número de fármacos ingeridos e que, geralmente os idosos e os pacientes com terapias crônicas são os mais acometidos. Este fenômeno pode ser explicado por serem estes os pacientes, geralmente, polimedicados, que recebem cinco medicamentos ou mais. O presente estudo também observou diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes com RAM identificada e o grupo de pacientes sem RAM identificada, em relação ao número de fármacos utilizados, ou seja, os pacientes que internados por possível RAM utilizaram maior número de medicamentos do que os pacientes sem RAM identificada. Desta forma, cabe alertar os profissionais da saúde, principalmente os prescritores, quanto à necessidade de farmacoterapia mais simples, com o menor número de medicamentos prescritos, com o intuito

de minimizar e prevenir interações medicamentosas, efeitos adversos a medicamentos e o abandono ao tratamento (em função da complexidade dos esquemas posológicos e regimes terapêuticos).

Em relação ao grau de imputabilidade, observou-se que 3,4% das RAM foram classificadas como definidas, 30,3% prováveis e 66,3% possíveis. Estudos demonstram grandes oscilações na determinação do grau de imputabilidade, pois diferentes algoritmos são utilizados. Camargo *et al.* (2006) ao utilizar o algoritmo de Naranjo, obtiveram as seguintes proporções: definida (2,2%); provável (33,9%); possível (62,5%). As proporções semelhantes entre as categorias de ambos os estudos podem ser explicadas em função das características populacionais brasileiras, ou seja, do perfil dos pacientes internados na clínica médica de hospitais de ensino- complexos, com doenças crônicas e polimedicados -, bem como a habilidade do profissional em avaliar RAM e a falta da atenção farmacêutica nos serviços primário e secundário de saúde. Segundo Alexopoulou *et al.* (2008), a alta incidência de RAM classificadas como possível não é uma surpresa, uma vez que é difícil de se provar o diagnóstico destes efeitos adversos, principalmente em idosos, porque não se realizam exames laboratoriais para verificar a concentração plasmática do fármaco no paciente e, ademais, o teste de re-exposição quase nunca é realizado, sendo, portanto, a retirada do medicamento com a conseqüente melhora do paciente, o único parâmetro para avaliar a causalidade, quando outras condições não explicam os sintomas dos pacientes.

As RAM mais comuns foram queixas do *aparelho digestório* (dor abdominal, diarréia, dor de estômago, vômito, náusea, hematemese, obstipação, peritonite, ânsia); *sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e laboratoriais* (fadiga, tontura, dor de cabeça, febre, fraqueza, parestesia, síncope, tremor); *respiratório* (falta de ar, tosse, broncoespasmo, pneumonia) *e circulatório* (dor no peito, edema, taquicardia, hipertensão, arritmia, hipotensão). Estudos mostram que os sistemas mais afetados por RAM são: os dos aparelhos *gastrintestinal* (FATTINGER *et al.,* 1999; LAGNAOUI *et al*., 2000; GREEN *et al*., 2000; HOOFT *et al.,* 2006; CAMARGO *et al.,* 2006; POURSEYED *et al*., 2009; MASTROIANNI *et al*., 2009;), *cardiovascular* (FATTINGER *et al.,* 1999; LAGNAOUI *et al*., 2000; GREEN *et al.* 2000; CAMARGO *et al.,* 2006; POURSEYED *et al*., 2009; MASTROIANNI

et al., 2009), *respiratório* (GREEN *et al.* 2000; CAMARGO *et al.,* 2006; POURSEYED *et al.*, 2009; MASTROIANNI *et al.*, 2009) *sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e laboratoriais* (LAGNAOUI *et al.*, 2000; GREEN *et al.* 2000). Nota-se, portanto, que as manifestações clínicas de RAM acometem, geralmente, os mesmos sistemas mais frequentemente. Deste modo, é possível que o profissional de saúde seja capacitado para que tenha um olhar clínico mais crítico para a segurança dos medicamentos, tendo a possibilidade de reconhecer os efeitos adversos precocemente. Como conseqüências destas ações, os serviços de atenção à saúde do paciente seriam melhorados, resultando no incremento das atividades de segurança do paciente tanto em âmbito ambulatorial quanto hospitalar.

Quanto ao tipo de prescrição dos medicamentos utilizados antes da internação hospitalar e que estavam relacionados com RAM, a maioria era sob prescrição (90,9%) e de uso crônico, sendo que 9,4% eram ainda sujeitos a controle especial. Houve 71 pacientes que relataram uso de medicamentos sujeitos a controle especial previamente à internação hospitalar, sendo que 19 (26,8%) apresentaram RAM. Em três deles [1,2% (3/248)] estes medicamentos foram os responsáveis pela internação e, em 16 [6,4% (16/248)] foram co-responsáveis, ou seja, além dos medicamentos sujeitos a controle especial, os isentos de prescrição e/ou sob prescrição também estavam envolvidos com os sintomas/queixas/motivos de internação relatados pelos pacientes. Estes dados corroboram com a necessidade de acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes que utilizam estes medicamentos, evitando-se problemas do uso inadequado, tais como RAM, agravos à saúde em função da dependência que provocam e a outros problemas relacionados a medicamentos (interações medicamentosas, inefetividade terapêutica, entre outros), bem como o fracasso terapêutico por não adesão ao tratamento.

Apesar de apenas 9,1% dos medicamentos envolvidos com RAM serem isentos de prescrição, estes foram responsáveis e co-responsáveis pela internação de quatro [1,6% (4/248)] e 19 [7,7% (19/248)] pacientes que haviam utilizado algum medicamento previamente a internação, respectivamente. O fármaco mais frequentemente relacionado com RAM foi o ácido acetilsalicílico, sendo responsável pelos seguintes efeitos adversos: broncoespasmo (14), angina (4) e úlcera gastrintestinal (1). Assim sendo, é preciso que os

profissionais da saúde se atentem para este grupo de medicamentos, pois, mesmo sendo isentos de prescrição, não são isentos de orientação de uso. A omissão de informação qualificada sobre estes fármacos pode causar a utilização irracional, promovendo o desenvolvimento de efeitos indesejados, como os observados no presente estudo. Estes efeitos podem ser decorrentes de erros de medicação, da automedicação e de outros problemas relacionados a medicamentos, tais como de necessidade, em que um paciente pode utilizar um medicamento, cujo uso não é justificado por nenhum problema de saúde que apresenta.

Foram identificados 81 fármacos relacionados com internação hospitalar e os dez fármacos mais frequentes foram: omeprazol, captopril, insulina, ácido acetisalicílico, furosemida, propranolol, sinvastatina, carvedilol, digoxina e enalapril, os quais estavam relacionados com a internação de 81 [70,4% (81/115)] pacientes. Dados semelhantes podem ser observados no estudo realizado por Mastroianni *et al.* (2009), no qual omeprazol, captopril, sinvastatina, ácido acetilsalicílico e enalapril também estavam entre os 10 fármacos mais freqüentemente relacionados com RAM. É possível observar que se trata de fármacos utilizados em tratamentos prolongados, corroborando com a necessidade do acompanhamento dos pacientes com morbidades crônicas, tais como diabetes e hipertensão, que utilizam estes medicamentos para o tratamento de suas patologias. O objetivo do seguimento farmacoterapêutico se resume à promoção do uso correto de medicamentos, melhorando, por conseguinte, a qualidade de vida dos usuários.

Quando se analisa os medicamentos utilizados pelos idosos, 43,9% deles relataram o uso de medicamentos impróprios para esta faixa etária. Dado semelhante pode ser observado no estudo desenvolvido por Castellar *et al.* (2007), o qual verificou que havia sido prescrito ao menos um medicamento da categoria imprópria para 46,2% dos idosos que faziam uso de medicação em uma instituição de longa permanência.

Estudo realizado por Passarelli *et al.* (2007), verificou que em 61,8% dos idosos internados em um hospital de ensino, nos quais identificou-se possível RAM, um dos fatores de risco para o aparecimento dos efeitos adversos foi a utilização de medicamentos impróprios [OR= 1,10; IC 95% (1,03-1,17)], além do número de diagnósticos [OR=1,41; IC 95% (1,06 -1,86)] e o número de

medicamentos utilizados [OR= 1,10; IC 95% (1,03-1,17)], Os fármacos impróprios responsáveis pelos efeitos adversos foram: diazepam, digoxina, aminofilina, amiodarona, nifedipina, metildopa, cimetidina, prometazina, amitriptilina, tenoxicam e nitrofurantoína.

Dos 43,9% idosos que utilizaram os medicamentos impróprios, 55,8% (24/43) foram internados por possível RAM, sendo que em 29,2% (7/24) o sintoma/queixa/motivo de internação relatado poderia ter sido causado pelos medicamentos listados nos critérios de Beers (FICK *et al.*, 2003), os quais compreendem: amiodarona, cimetidina, clonidina, estrógeno, fluoxetina e lorazepam. Contudo, a utilização destes medicamentos não foi detectada como fator de risco para as internações por possível RAM [RR= 1,3; IC 95% (0,8 – 2,2)].

Klotz *et al.* (2008) observaram que os pacientes idosos internados que haviam utilizado os medicamentos impróprios apresentaram RAM mais frequentemente quando comparados com os pacientes idosos que não utilizaram estes medicamentos. No entanto, a análise estatística não detectou o consumo destas classes terapêuticas como fator de risco, sugerindo que a utilização de medicamentos impróprios, *per se*, não é a causa principal para internações por efeitos adversos a medicamentos.

Diante destes resultados é possível alertar aos profissionais de saúde, da necessidade de avaliação do risco-benefício da utilização de determinados medicamentos (como os impróprios), cujos efeitos podem ser indesejáveis e desconfortáveis para uma população já fisiologicamente debilitada em função das alterações no organismo, as quais são inerentes ao processo de envelhecimento. Por isso, deve-se preferir a utilização de medicamentos com índice terapêutico elevado, medicamentos mais seguros e efetivos, bem como indicar esquemas terapêuticos simplificados – doses criteriosamente calculadas (PASSARELLI *et al.*, 2007), prescrição com o menor número possível de medicamentos para tratamento efetivo das patologias e evitar interações medicamentosas. Para os demais profissionais da saúde, a monitorização destes pacientes se faz necessária, para a identificação de problemas relacionados a medicamentos, tais como RAM, intoxicações e efeitos decorrentes de erros de medicação. Monsegui *et al.* (1999) sugere também que os fabricantes de medicamentos devem ofertar produtos mais

seguros e eficazes, que os órgãos de vigilância sanitária sejam mais rigorosos na regulamentação destes produtos – para reduzir o número de medicamentos inseguros no mercado - e a presença de programas específicos de atenção ao idoso - assistenciais, de pesquisa e educação continuada, os quais visam, primordialmente, o aprimoramento da utilização de medicamentos nesta população.

No que se refere à essencialidade do medicamento, observou-se que 47 [58,0% (47/81)] fármacos, relatados 206 vezes, pertenciam à lista RENAME 2008. Os medicamentos essenciais devem ser selecionados por critérios de eficácia, segurança, conveniência, qualidade e comparação de custo favorável. A seleção cuidadosa permite melhorar qualidade de atenção à saúde, gestão dos medicamentos, capacitação dos prescritores e educação do público (HOGERZEIL, 2004). No entanto, é apenas um dos aspectos para a promoção do uso racional de medicamentos (SECRETARIA DE POLÍTICAS DE SAÚDE, 2000), sendo imprescindíveis também à prescrição, a dispensação e o acompanhamento farmacoterapêutico (MASTROIANNI *et al.*, 2009).

Além disso, cabe ressaltar que a maioria dos pacientes internados na clínica médica era pacientes ambulatoriais da própria instituição. E, por se tratar de um hospital público e de ensino, uma das listas utilizadas para a padronização de medicamentos é a RENAME. Portanto, o fato destes medicamentos estarem mais envolvidos com as internações hospitalares por RAM , não indica que são mais inseguros em relação aos outros medicamentos e sim, por terem sido mais prescritos [RR= 0,9; IC 95% (0,7-1,2)]. No entanto, a monitorização de uso é importante para identificar precocemente os efeitos adversos que promovem, reduzindo os agravos à saúde do paciente.

Ademais, torna-se necessário que os profissionais da saúde se atentem com mais empenho, principalmente às RAM descritas na literatura dos fármacos que atuam no aparelho cardiovascular, digestório e sistema nervoso; por serem os medicamentos destas categorias responsáveis por 85,7% das possíveis RAM identificadas. Dados da literatura corroboram com os resultados obtidos, pois indicam que as classes terapêuticas mais relacionadas com RAM são as que atuam nos sistemas: *cardiovascular* (BEIJER *et al.*, 2002; BHALLA *et al.*, 2003; DORMANN *et al.*, 2003; HOPF *et al.*, 2008); *digestório* (DORMANN *et al.*, 2003; CAMARGO *et al.*, 2006; ZOPF *et al.,* 2008b) e

sistema nervoso (CAMARGO *et al.*, 2006; BHALLA *et al.*, 2003; ZOPF *et al.,* 2008b).

Uma revisão sistemática de 17 estudos internacionais prospectivos observacionais (Howard *et al.*,2006) verificou que os fármacos frequentemente relacionados com RAM que resultam em internação foram os antiplaquetários, diuréticos, antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). Deste modo, os autores concluíram que intervenções nestes principais grupos terapêuticos seriam uma importante ferramenta para prevenir internações hospitalares, cujas causas tenham sido problemas relacionados a medicamentos.

Apesar do instrumento de coletas de dados não contemplar questões para identificação de falhas terapêuticas, foi possível observar algumas classes terapêuticas com suspeita de inefetividade, dentre elas: os a*ntihipertensivos* (53,3%), os *anti-diabéticos* (38,3%), os anti-*anginosos* (6,7%) e os *digitálicos* (1,7%). Estes medicamentos foram considerados com suspeita de falha terapêutica, uma vez que os sintomas/queixas/motivos de internação relatados pelos pacientes que os utilizaram eram sinais e sintomas das patologias que apresentavam, as quais possivelmente não estavam sendo tratadas de forma efetiva. Assim, os pacientes que utilizaram os antihipertensivos foram internados por crises hipertensivas, os pacientes que utilizaram os anti-diabéticos haviam sido internados por hiperglicemia e os pacientes que estavam em tratamento para angina, ateroesclerose e infarto do miocárdio foram admitidos por apresentarem dores no peito.

Sabe-se que o mau acondicionamento dos medicamentos pode degradar o fármaco, tornando-o inativo para a função desejada e, o não cumprimento à farmacoterapia, bem como a utilização incorreta (MEYBOOM *et al.*, 2000) podem ocasionar eventos adversos e, também, o fracasso da terapia medicamentosa. Deste modo, um estudo posterior mais detalhado se faz necessário para analisar com mais propriedade as causas destas supostas inefetividades, antes de constatar que se tratam, realmente, de medicamentos inefetivos.

Por se tratar de um hospital público, há controvérsias quanto à utilização de busca ativa para a monitorização de RAM, por se tratar de um trabalho que requer alto investimento inicial, uma vez que demanda a contratação de profissionais especializados para a realização desta atividade, desenvolvimento

de softwares específicos para o bom desempenho desta função, bem como a necessidade de treinamentos para todos os profissionais que estarão envolvidos com esta prática. Contudo, a longo prazo, a relação custo/benefício pode superar o investimento inicial, por todos os motivos já citados anteriormente, ou seja, redução de gastos desnecessários, melhora da qualidade de vida e da segurança do paciente, diminuição de erros de medicação, entre outros. Assim, todo o montante aplicado para a implementação deste serviço, em poucos anos, seria recuperado, devido aos benefícios oriundos desta atividade.

Porém, se o hospital não dispõe de recursos para a monitorização de RAM por busca ativa, é possível propor outras medidas preventivas para detectar RAM precocemente, tais como: melhorar a habilidade dos médicos para que prescrevam com segurança (BEIJER *et al.*, 2002), realizar anamnese farmacológica cuidadosa (DORMANN *et al.*; 2003), melhorar a adesão dos pacientes à farmacoterapia (HALLAS *et al.*, 1992), melhorar a comunicação entre os profissionais de saúde e usuários de medicamentos (BEIJER *et al.*, 2002), a utilização de novas tecnologias, tais como a proteômica e genômica (PIRMOHAMED *et al.*, 2003) e a prática de atenção farmacêutica nos níveis primários e secundários de saúde, reduzindo assim, a procura pelo nível terciário devido a internações causadas por uso de medicamentos.

5.1 Limitações do estudo:

A coleta de dados foi realizada na clínica médica de um hospital de ensino de alta complexidade. Por se tratar de uma amostra de conveniência, os dados obtidos no presente estudo não podem ser extrapolados para todos os hospitais nem para outras especialidades médicas, uma vez que os medicamentos utilizados e o perfil dos pacientes são diferentes, bem como as características das manifestações clínicas das RAM.

Além disso, 22% dos pacientes internados nesta enfermaria não puderam ser entrevistados, pois, durante a coleta de dados, estavam em consulta médica, realizando exames, conversando com outros profissionais da saúde, dormindo ou em horário de visitas, e, por isso, não foram incluídos no estudo.

6. Conclusão:

- A prevalência de internações hospitalares por RAM estimada foi de 46,4%.
- As internações hospitalares por RAM foram mais frequentes em não-idosos e mulheres, no entanto, não houve diferença estatisticamente significativa.
- Os fármacos, cujas RAM estavam mais freqüentemente relacionadas com a internação foram: omeprazol, captopril, insulina, ácido acetilsalicílico, furosemida, propranolol, sinvastatina, carvedilol, digoxina e enalapril.
- Segundo a análise de causalidade 3,4% das possíveis RAM identificadas foram classificadas como definidas, 30,3% como prováveis e 66,3% como possíveis.
- As RAM mais comuns, de acordo com o CID-10, foram do aparelho digestório, sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e laboratoriais, respiratório e circulatório.
- Os hábitos de ingestão de bebida alcoólica e/ou tabagismo não foram detectados como fatores de risco para RAM.
- 58,0% dos medicamentos relacionados com RAM pertenciam à lista RENAME 2008.
- Os medicamentos sob prescrição foram responsáveis 90,9% das RAM, sendo que 9,4% ainda eram sujeitos a controle especial.
- Apesar de serem menos freqüentes, os medicamentos isentos de prescrição foram responsáveis por 9,1% das possíveis RAM observadas.
- As classes terapêuticas mais frequentemente relacionadas com RAM foram dos aparelhos cardiovascular, digestório e sistema nervoso central.

- 43,9% dos idosos que participaram da pesquisa utilizaram medicamentos que deveriam ser evitados para esta faixa etária. No entanto, a utilização destes medicamentos não foi detectada como fator de risco para as internações por possível RAM.

7. Referências Bibliográficas:

ARANGO, H.G.. **Bioestatística Teórica e Computacional**. 2°ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, p.273-287.

ARONSON, J.K.; GRAHAME-SMITH, D.G.. **Tratado de Farmacologia Clínica e Farmacoterapia**. 3° ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

ALEXOPOULOU, A.; DOURAKIS, S.P.; MANTZOUKIS, D.; PITSARIOTIS, T.; KANDYLI, A.; DEUTSCH, M.; ARCHIMANDRITIS, A.J.. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: A 6-month experience in a single center in Greece. **European Journal of Internal Medicine**, v. 19, p.505-510, 2008.

AL MAZROUI, N.R.; KAMAL, M.M.; GHABASH, N.M.; YACOUT, T.A.; KOLE, P.L.; McELNAY.. Influence of pharmaceutical care on health outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 67, p. 547–557, 2009.

ALMEIDA FILHO, N.; ROUQUAROL, M.Z.. Elementos de Metodologia Epidemiológica. In: FILHO, N.A.; ROUQUAROL, M.Z.. **Epidemiologia e Saúde**. 6° ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, S.A., 2003, p. 149-177.

BEIJER, H.J.M.; BLAEY, C.J..Hospitalizations caused by Adverse Drug Reactions (ADR): A meta-analysis of observational studies. **Pharmacy World and Science**, v. 24, p. 46-54, 2002.

BHALLA, N.; DUGGAN, C.; DHILLON, S.. The incidence and nature of drug related admssions to hospital. **The Pharmaceutical Journal**, v. 270, p. 583-586, 2003.

BLOCH, K.V.; COUTINHO, E.S.F.. Fundamentos da Pesquisa Epidemiológica. In: MEDRONHO, R.A.; BLOCH, K.V.; LUIZ, R.R.; WERNECK, G.L.(Eds.). **Epidemiologia**. 2° ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009, p. 173-179.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SVS/MS n.º 344, 12 de maio de 1998**. Diário Oficial da União. Brasília, 19 de maio de 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. **Resolução RDC n.° 138, 29 de maio de 2003**. Diário Oficial da União. Brasília, 06 de janeiro de 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. **Resolução RDC n.º 79, 04 de novembro de 2008.** Diário Oficial da União. Brasília, 04 de novembro de 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. **Diretrizes Nacionais para a Vigilância de eventos adversos e queixas técnicas de produtos sob Vigilância Sanitária**. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/pos_comercializacao/pos/diretrizes.htm>. Acesso em: 18 set, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde.**Portaria GM/MS nº 2.012, de 24 de setembro de 2008**. Diário Oficial da União. Brasília, 29 de setembro de 2008.

CAAMAÑO, F.; PEDONE, S.; ZUCCALA, C.P.. Socio-Demografic factors related to the prevalence of adverse drug reaction at hospital admission in an elderly population. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 40, p.45-52, 2005.

CAMARGO, A.L.; FERREIRA, M.B.C.; HEINECK, I..Adverse Drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 62, p.143-149, 2006.

CASTELLAR, J.; KARNIKOWSKI, M.G.O.; VIANNA, L.G.; NÓBREGA, O.T.. Estudo da farmacoterapia prescrita a idosos em instituição brasileira de longa permanência. **Acta Médica Portuguesa**, v. 20, p. 97-105, 2007.

CASTRO, L.C.C.. Farmacoepidemiologia: uma nova disciplina. In. CASTRO, L.L.C.; PERSANO, S.; CYMROT, R.; SIMÕES, M.J.S.S.; TOLEDO, M.I.; LOPES, L.C.; MOSCATI, I.M.; NUNES, A.M.. **Fundamentos**

de farmacoepidemiologia. São Paulo: AG Gráfica e Editora Ltda, 2000, p. 6 –7.

BEERS, M.H.; OUSLANDER, J.G.; ROLLINGHER, J.; REUBEN, D.B.; BECK, J.C.. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. **Archives of Internal Medicine**, v. 151, p.1825-1832, 1991.

DOHERTY, M.J..Algorithms for assessing the probability of an Adverse Drug Reaction. **Respiratory Medicine CME,** v. 2, p. 63–67, 2009.

DORMANN, H.; RIECK, M.C.; NEUBERT, A.; EGGER, T.; GEISE, A.; KREBS, S.; SCHNEIDER, T.H.; LEVY, M.; HAHN, E.G.. Lack of awareness of community- acquired adverse drug reactions upon hospital admission. Dimensions and Consequences of a Dilema. **Drug Safety,** v. 26(5), p. 353-362, 2003.

FATTINGER, K.; ROOS, M.; VERGÈRES, P.; HOLENSTEIN, C.; KIND, B.; MASCHE, U.; STOCKER, D.N.; BRAUNSCHEWEIG, S.; UBLICK, G.A.K.; GALEAZZI, R.L.; FOLLATH, F.; GASSER, T.; MEIER, P.J.. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 49, p. 158-157, 1999.

FICK, D.M.; COOPER, J.W.; WADE, W.E.; WALLER, J.L.; MACLEAN,J.R.; BEERS, M.H.. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Results of a US Consensus Panel of Experts. **Archives of Internal Medicine**, v.163, p. 2716 - 2725, 2003.

FIGUEIRAS, A.; NAPCHAN, B.M.; MENDES, G.B.. Farmacovigilância: Ação na Reação. **São Paulo.Centro de Vigilância Sanitária**, 2002.

GIL, A.C..Como delinear um levantamento?In. GIL, A.C.. **Projetos de Pesquisa**. 3.ed. São Paulo: Editora Atlas S.A., 1996, p. 90-91.cap.7.

GIL, A.C.. Entrevista. In. GIL, A.C.. **Métodos e Técnicas de Pesquisa Social**. 5ºed. São Paulo: Atlas, 2006a, p.117-127.

GIL, A.C.. Questionário. In. GIL, A.C.. **Métodos e Técnicas de Pesquisa Social**. 5ºed. São Paulo: Atlas, 2006b, p.128-138.

GREEN, C.F.; MOTTRAM, D.R.; ROWE, P.H.. Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assessment unit: a pilot study. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 25, p. 355-361, 2000.

GREGORY,P.J.; KAREN, I.K.. Medication Misadventures: Adverse Drug Reactions and Medication Errors.. In. MALONE, P.M.; MOSDELL, K.W.; KIER, K.L.; STANOVICH, J.E. (Eds). **Drug Information: A guide for pharmacists**. 2. ed. USA: MC Graw-Hill, 2001. cap.16.

HALLAS, J.; GRAM, L.F.; GRODUM, E.; DAMSBO, N.; BROSEN, K.; HAGHFELT,T.; HARVALD, B.; NIELSEN, J.B.; WORM, J.; JENSEN, K.B.; DAVIDSEN, O.; FRADSEN, N.E.; HAGEN, C.; ANDERSEN, M.; FROLUND, F.; ANDERSEN, H.K.; SCHOU, J.. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 33, p.61-68, 1992.

HOGERZEIL, H.V.. The concept of essential medicines:lessons for rich countries. **British Medical Journal**, v. 329, p. 1169-1172, 2004.

HOOFT, C.S.; STURKENBOOM, M.C.J.M.; GROOTHEEST, K.; KINGMA, H.J.; STRICKER, B.H.. Adverse Drug Reaction- Related Hospitalizations. A Nationwide Study in the Netherlands. **Drug Safety**, v. 29 (2), p. 161-168, 2006.

HOPF, Y.; WATSON,M.; WILLIAMS.. Adverse Drug Reaction related admissions to a hospital in Scotland. **Pharmacy World & Science**, v. 30,p. 854-862, 2008.

HOWARD, R.L.; AVERY, A.J.; SLAVENBURG, S.; ROYAL, S.; PIPE, G.; LUCASSEN, P.; PIRMOHAMED, M.. Which drugs cause preventable

admissions to hospital? **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 63, p. 136-147, 2006.

JUNTTI-PATINEN, L.; NEUVONEN, P.J. Drug-related deaths in a university central hospital. **European Journal of Clinical Pharmacolology**, v. 58, p.479-482, 2002.

KALE, P.L.; COSTA, A.J.L.; LUIZ, R.R.. Medidas de Associação e Medidas de Impacto. In: MEDRONHO, R.A.; BLOCH, K.V.; LUIZ, R.R.; WERNECK, G.L.(Eds.). **Epidemiologia**. 2° ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009, p.181-192.

KLEIN, C.H.; BLOCH, K.V.. Estudos seccionais. In: MEDRONHO, R.A.; BLOCH, K.V.; LUIZ, R.R.; WERNECK, G.L.(Eds.). **Epidemiologia**. 2° ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009, p. 193-219.

KLONER, R.A.; REZKALLA, S.H..To drink or not to drink? That is the question. **Circulation**, v.116, p. 1306-1317, 2007.

KLOTZ, U.; MÖRIKE, K.; SHI, S.. The clinical implications of aging for rational drug therapy**. European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, p.183–199, 2008.

KOH, Y.; KUTTY, F.B.M.; LI, S.C.. Drug-related problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender. **Therapeutics and Clinical Risk Management,** v.1 (1), p. 39-48, 2005.

LAGNAOUI, R.; MOORE, N.; FATCH, J.; BOUSIER, M.L.; BÉGAUD, B.. Adverse Drug Reactions in a department of systematic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 55; p. 181-186, 2000.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B.H.; COREY, P.N.. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. **The Journal of the American Medical Association**, v. 279, p.1200–1205, 1998.

LAZO, J.S.; PARKER, K.L.. **Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.** 11th ed. New York: Pergamon, 2006. p.117-136.

MANNESSE, C. Y.; DERKX, F. H. M.; RIDDER, M. A. J.; VELD, A. J. M; CAMMEN, T. J. M. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. **Age Ageing**, v.29, p.35-39, 2000.

MASTROIANNI, P.C.; VARALLO, F.R.; BARG, M.S.; NOTO, A.N.; GALDURÓZ, J.C.F.. Contribuição do uso de medicamentos para internação hospitalar. **Brazilian Journal of Phamaceutical Sciences**, v. 45, p. 163-170, 2009.

MOSEGUI, G.B.G..; ROZENFELD, S; VERAS, R.P.; VIANNA, C.M.M. Avaliação da qualidade do uso de medicamentos em idosos. **Revista de Saúde Pública**, v. 33 (5), p. 437-444, 1999.

MENDES, C.P.M.; PINHEIRO, R.O.; AVELAR, K.E.S.; TEIXEIRA, J.L.; SILVA, G.M.S. História da Farmacovigilância no Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, p. 246-251, 2008.

MEYBOOM, R.H.B.; LINDQUIST, M.; EGBERTS, A.C.G.. An ABC of Drug-Related Problems. **Drug Safety**, v. 22, p. 415-423, 2000;

MOORE, N.; LECOINTRE, D.; NOBLET, C.; MABLE, M.. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 45, p. 301-308, 1998.

MUNIR, N.G.; HOWARD, E.G.; SCOTT, A.W.. Adverse Drug Reactions: A Review. **Drug Information Journal**, v. 32, p. 323-338, 1998.

NARANJO, C.A.; BUSTO, U.; SELIERS, E.M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E.A.; JANECEK, E.; DOMECQ,C; GREENBLATT, D.J.. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 30, p. 239-245, 1981.

NUNES, A.M.C.N.. Conceitos básicos de farmacovigilância. In. CASTRO, L.L.C.; PERSANO, S.; CYMROT, R.; SIMÕES, M.J.S.S.; TOLEDO, M.I.;

LOPES, L.C.; MOSCATI, I.M.; NUNES, A.M.. **Fundamentos de farmacoepidemiologia**. São Paulo: AG Gráfica e Editora Ltda, 2000, p. 117-118.

OATES, J.A. The science of drug therapy. In: BRUTON, I.N..; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. (Eds.). **Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.** 11th ed. New York: Pergamon, 2006. p.117-136.

ONDER, G.; PEDONE, C.; LANDI, F.; CESARI, M.; VEDOVA, C.D.; BERNABEI, R.; GAMBASSI, G. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the italian group of pharmacoepidemiolgogy in the elderly (GIFA). **Journal of American Geriatrics Society**, v. 50, p. 1962-1968, 2002.

OPAS. **Termo de referência para reunião do grupo de trabalho: Interface entre Atenção Farmacêutica e Farmacovigilância.** Brasília: OPAS, 2002.

OPAS. **A importância da farmacovigilância**.Brasília:OPAS, 2005.

OPAS. **Interações de medicamentos com álcool. Verdades e Mitos**. Brasília: OPAS, 2007.

PASSARELLI, M.C.G.; FILHO, W.J.. Reações Adversas a Medicamentos em idosos: como prevê-las? **Einstein**, v. 5, p. 246-251, 2007.

PATEL, H.; BELL, D.; MOLOKHIA, M.; SRISHANMUGANATHAN, J.; PATEL, M.;CAR, J.; MAJEED, A.. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. **BMC Clinical Pharmacology**, v.7:9, 2007.

PERINI, E.; ACURCIO, F.A.. Farmacoepidemiologia. In.GOMES, M.J.V.M.; REIS, A.M.M. (Eds). **Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar**.1 ed. São Paulo. Atheneu, 2001, p.85-108, cap. 5.

PFAFFENBACH, G.; CARVALHO, O.M.; BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da internação

hospitalar. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 48, p. 237-241, 2002.

PIRMOHAMED, M.; BRECKENRIDGE, A.M.; KITTERINGHAM, N.R.; PARK, B.K.. Adverse Drug Reactions. **British Medical Journal**, v. 316, p. 1295-1298, 1998.

PIRMOHAMED, M.; PARK, B.K.. Adverse drug reactions: back to the future. **Jounal of Clinical Pharmacology**, v. 55, p. 486-492, 2003.

PIRMOHAMED, M.; JAMES, S.; MEAKIN, S.; GREEN, C.; SCOTT, A.K.; WALLEY, T.J.; FARRAR, K.; PARK, B.K.; BRECKENRIDGE, A.M.. Adverse drug reaction as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. **British Medical Journal**, v. 329, p.15-19, 2004.

POURSEYED, S.; FATTAHI, F.; POURPAK, Z.; GHOLAMI, K.; SHARIATPANAHI,S.S.; MOIN,A.; KAZEMNEJAD, A.; MOIN,M. Adverse drug reaction in patients in Iranian department of internal medicine. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 18, p. 104-107, 2009.

PUGH, M.J.; HANLON, J.T., ZEBER, J.E.; BIERMAN, A.; CORNELL, J.; BERLOWITZ, D.R.. Assessing potentially inappropriate prescribing in the elderly Veterans Affairs population using the HEDIS 2006 quality measure. **Journal of Managed Care Pharmacy** , v. 12, p. 537-545, 2006.

RAWLINS, M.D.; THOMPSON, J.W.. Pathogenesis of adverse drug reactions. In. DAVIES, DM. (Ed).**Teextbook of Adverse Drug Reactions.** Oxford University Press, 1977, p.10-31.

ROMANO-LIBER, N.S.. Princípios de Farmacoepidemiologia. In: STORPIRKS, S.; MORI, A.L.P.M.; YOCHIY, A.; RIBEIRO, E.; PORTA, V. (Eds). **Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., cap. 4, p. 38, 2008.

ROUTLEDGE, P.. 150 years of pharmacovigilance. **Lancet,** v. 351, p. 1200–1201, 1998.

ROZENFELD, S.. Farmacovigilância: Elementos para discussão e perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, v.14, p.237-263, 1998.

Secretaria de Políticas de Saúde. Política Nacional de Medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, p. 206-209, 2000.

TURNHEIM, K.. Drug dosage in the elderly: Is it r ational? **Drugs & Aging**, v. 13(5), p. 357-379, 1998.

WHO.**Pharmacovigilance Internationale**. WHO Série de Rapports Techniques n. 425. Genebra: WHO, 1969.

WHO. **International drug monitoring: the role of the national centers.** WHO Technical Report Series n. 498. Genebra: WHO, 1972.

WHO. International drug monitoring: Safety monitoring of medicinal products. **Guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre.** Uppsala: UMC, 2000.

WHO. **Report on the 12th Expert Committee on the Selection and Use of Essential medicines**.Technical Report Series No. 914. Geneva: WHO, 2002.

WHO. **Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos.** Genebra: WHO, 2004.

WHO. Uppsala Monitoring centre. **The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment**. Disponível em:<http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf>. Acesso em: 18 set, 2009.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Conferencia de Expertos Sobre Uso Racional de los Medicamentos. 1985, Nairobi, Kenia. **Uso racional de los medicamentos: informe de la Conferencia de Expertos**. Nairobi, 25-29 de noviembre de 1985. Ginebra. 1986. 304p.

WELL, B.G.; DiPIRO, J.T.; SCHWINGHAMMER, T.L.; HAMILTON, C.W.. **Manual de Farmacoterapia**. 6° ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2007.

ZOLEZZI, M.; PARSOTAM, N.. Adverse drug reaction reporting in New Zeland: implications of pharmacists. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 1 (3), p. 181-188, 2005.

ZOPF, Y.; RABE,C.; NEUBERT,A.;HAHN, E.G.; DORMANN, H.. Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admissions. **Drug Safety**, v. 3, p. 789-798, 2008a.

ZOPF Y.; RABE,C.; NEUBERT,A.; GABMANN, K.G.; RASCHER, W.; HAHN, E.G.; BRUNE, K.; DORMANN, H.. Women encounter ADRs more than men. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64 (10),p. 999-1004, 2008b.

ANEXOS

ANEXO A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário, de uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine, no final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa, você não será penalizado(a). Se houver alguma dúvida, você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP pelo telefone 3602-2228.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Projeto: REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO COMO CAUSA DE INTERNAÇÃO EM UM HOSPITAL ENSINO.
Pesquisador responsável: FARMª.MS. HELAINE CARNEIRO CAPUCHO
Pesquisadores participantes: FABIANA ROSSI VARALLO
Telefone para contato: (16) 3602-2182 OU 8148-6806

- Esta pesquisa tem os seguintes objetivos: estimar as possíveis internações hospitalares relacionadas ao uso de medicamentos neste hospital; conhecer o perfil demográfico (sexo e faixa etária) dos pacientes possivelmente internados por Reações Adversas a Medicamentos (RAM); conhecer quais são os fármacos e as queixas/ motivos/ sintomas mais freqüentemente relacionados com internação hospitalar e identificar as possíveis ineficácias terapêuticas;
- Essa pesquisa não acarretará nenhum dano ao seu acompanhamento/ assistência/ tratamento, nem gerará gastos para você;
- Você deverá responder algumas perguntas sobre o que o (a) motivou a procurar atendimento médico e quais medicamentos que tomou antes de procurar o atendimento, bem como autorizar a pesquisa de informações sobre medicamentos no prontuário médico;
- Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento da pesquisa.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, prontuário n.º_____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO COMO CAUSA DE INTERNAÇÃO EM UM HOSPITAL ENSINO, como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pelos pesquisadores Helaine Carneiro Capucho, Fabiana Rossi Varallo e Marcos Vinícius de Souza João Luiz sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/ tratamento.
Local e data: Ribeirão Preto, ____/_____/2008.
Nome e Assinatura do sujeito ou responsável: _____ __
Nome e assinatura do pesquisador responsável pela entrevista: _____
Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.
Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):
Nome: _____ Assinatura: _____
Nome: _____ Assinatura: _____
Observações complementares:

Nº de identificação:
Nº do prontuário:

ANEXO-B

Formulário para coleta de dados: Partes I,II e II (frente)

PARTE I: *Identificação do paciente:*

Nome do paciente	Leito	Sexo		Idade	Internação		
		M:	F:		Data:	Hora:	Período: (dias)

PARTE II E III: *Questionário e Levantamento dos dados*

1-Usou algum medicamento antes da internação?	**Sim:**	**Não:**
2- Caso positivo, quais são? (preencher a tabela abaixo).		
3- Como o (a) Sr. (a) toma esse medicamento? (preencher a tabela abaixo).		
4- Há quanto tempo o (a) Sr (a) utiliza esse medicamento?(preencher a tabela abaixo).		
5- Quando o (a) Sr. (a) o utilizou pela última vez? E possível informar o horário? (preencher a tabela abaixo).		
6-Quais os sintomas/queixas/motivos que o (a) levaram a procurar o hospital? (preencher a tabela abaixo).		
7- Os sintomas/queixas/motivos de internação apareceram antes ou depois da utilização do medicamento? (preencher a tabela abaixo).		

Medicamento	Como utiliza	Há quanto tempo?	Última tomada	Sintomas/queixas/ motivos da internação	CID-10	Os sintomas/queixas/motivos de internação surgiram antes ou depois da utilização do medicamento?

	SIM	NÃO	QUAIS?	
8-Teve algum medicamento que você suspendeu o uso após o aparecimento desses sintomas?				
9-Teve algum medicamento que você ingeriu em função do aparecimento dos sintomas/queixas/motivos de internação?				
10-O (a) Sr.(a) já teve esse(s) sintomas/queixa/motivos de internação antes?				
11-Lembra-se se estava fazendo uso destes mesmos medicamentos?				
12- O (a) Sr.(a) possui doença crônica?				
13- O (a) Sr. (a) fuma?			Quant.	Freq.
14- O (a) Sr. (a) bebe?				

ANEXO-B

Formulário para coleta de dados: Partes I,II e III (verso)

Pesquisa dos dados na literatura

Medicamento	Fármaco	Classificação ATC	Tipo de Prescrição	RENAME (s/n)	Queixas-literatura oficial

ANEXO-B

Formulário para coleta de dados: Parte IV

PARTE IV Aplicação da Escala de probabilidade de RAM, segundo Naranjo et al. (1981):

Questões	Sim	Não	Desconhecida	Pontuação
1-Há documentação anterior conclusiva sobre a RAM?	+1	0	0	
2-O efeito adverso apareceu após a administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0	
3-Os efeitos adversos são amenizados quando o uso do fármaco é descontinuado ou quando é administrado um antagonista específico?	+1	0	0	
4-O efeito reaparece quando o fármaco é re-administrado?	+2	-1	0	
5-Há causas alternativas (além do fármaco) que poderiam ter causado a reação?	-1	+2	0	
6-A reação aparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0	
7-O fármaco foi detectado no sangue em concentrações conhecidas como tóxicas?	+1	0	0	
8-A reação é mais grave quando se aumenta a concentração do fármaco ou menos severa quando se diminui a concentração?	+1	0	0	
9-O paciente teve reação similar quando o mesmo fármaco ou outro similar foi administrado anteriormente?	+1	0	0	
10-O evento foi confirmado por uma evidência objetiva?	+1	0	0	
Total				

ANEXO-C

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
www.hcrp.fmrp.usp.br
USP - RIBEIRÃO
assistência - ensino - pesquisa

Ribeirão Preto, 16 de abril de 2008

Ofício nº 1312/2008
CEP/SPC

Prezada Senhora,

O trabalho intitulado **"REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) COMO CAUSA DE INTERNAÇÃO NUM HOSPITAL ENSINO"**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 264ª Reunião Ordinária realizada em 14/04/2008, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido,** de acordo com o Processo HCRP nº 2601/2008.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssima Senhora
HELAINE CARNEIRO CAPUCHO
MARCUS VINÍCIUS DE SOUZA JOÃO LUIZ
Assessoria Técnica – CIQ – Serviço de Gerenciamento de Risco

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP - Campus Universitário
FWA – 0000 2733; IRB – 0000 2186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4
Fone (16) 3602-2228 - E-mail : cep@hcrp.fmrp.usp.br
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

ANEXO-D

Tabela 8. Frequência dos fármacos utilizados previamente à internação hospitalar pelos pacientes internados na clínica médica em um hospital de ensino, cujas Reações Adversas a Medicamentos (RAM) estavam relacionadas com o motivo da internação, Ribeirão Preto, São Paulo, 2008 (n= 115)

Fármaco	Freq. N	RAM relacionadas
omeprazol	23	Fadiga (7), dor abdominal (6), broncoespasmo (4), dor no peito (4), tosse (4), diarréia (2), edema (2), dor nas costas (2), vômito (2), hepatotoxicidade (1), anemia (1), dor nos membros inferiores (1), febre (1) taquicardia (1)
captopril	20	Broncoespasmo (8), angina (6), tosse (4), diarréia (3), taquicardia (2), úlcera gastrintestinal (1), febre (1), dor abdominal (1), vômito (1), hipoglicemia (1), sonolência (1), hipotensão (1)
insulina	20	Resistência à insulina (8), broncoespasmo (5), dor no peito (5), diarréia (2), anemia (1), hipoglicemia (1), edema (1)
ácido acetilsalicílico	17	Broncoespasmo (14), angina (3), hipertensão (1), úlcera gastrintestinal (1)
furosemida	14	Dor abdominal (4), tontura (3), diarréia (3), náusea (1), anemia (1), eritema (1), hiperglicemia (1), febre (1)
propranolol	10	Fadiga (6), broncoespasmo (5), angina (2), diarréia (1), vômito (1), prurido (1), desordem gastrintestinal (1)
sinvastatina	10	Angina (4), dor abdominal (2), tontura (2), proteinúria (2), fadiga (2), obstipação intestinal (1)
carvedilol	8	Broncoespasmo (4), edema (2), tosse (1), fadiga (2), eritema (1), síncope (1), angina (1)
digoxina	8	Intoxicação digitálica (2), fadiga (2), tontura (2), dor abdominal (1), dor de cabeça (1)
enalapril	7	Tontura (2), hiperglicemia (2), fadiga (1), anemia (1), mialgia (1), parestesia (1), tosse (1)
atenolol	6	Broncoespasmo (2), angina (2), diarréia (1), tontura (1), fadiga (1)
anlodipina	5	Edema (2), tosse (1), mialgia (1), tontura (1), fototoxicidade (1)
amitriptilina	4	Fadiga (3), eritema (1), dor de cabeça (1)
bisoprolol	4	Fadiga (3), broncoespasmo (2), angina (2), diarréia (1)

Continuação da tabela 9		
testosterona	4	Diarréia (4)
espironolactona	4	Hepatotoxicidade (1), hemorragia gastrintestinal (1), dor de cabeça (1), tontura (1)
losartan	4	Angina (3), tosse (1), tontura (1), fotossensibilidade (1)
metoprolol	4	Broncoespasmo (3), náusea (1), angina (1), fadiga (1)
atorvastatina	3	Dor no peito (1), náusea (1), vertigem (1), hematúria (1)
ciprofloxacino	3	Dor abdominal (1), prurido (1), rash cutâneo (1), dermatite (1), edema (1), diarréia (1)
fluoxetina	3	Tremor (1), vômito (1), taquicardia (1)
hidroclortiazida	3	Broncoespasmo (1), desordens na regulação da glicose (1), arritmia (1)
metformina	3	Fadiga (3), diarréia (1), tontura (1)
metotrexato	3	Mialgia (1), vômito (1), reação alérgica (1)
nifedipina	3	Angina (2), refluxo (1), tosse (1), febre (1)
prednisona	3	Mialgia (1), fadiga (1), erupções na pele (1)
varfarina sódica	3	Obstipação intestinal (1), hemorragia gastrintestinal (1), desordem na coagulação sanguínea (1), dor abdominal (1)
amiodarona	2	Tontura (2), parestesia (1)
cimetidina	2	Diarréia (1), úlcera gastrintestinal (1)
clonidina	2	Tontura (1), bradiarritmia (1)
clopidogrel	2	Broncoespasmo (2), dor abdominal (1)
cloridrato de memantina	2	Agitação (1), obstipação (1)
cloridrato de sevelamer	2	Peritonite (2)
diazepam	2	Diarréia (1), dor de cabeça (1), tontura (1)
dinitrato de isossorbida	2	Edema (1), dor de cabeça (1)
dipirona	2	Dor de cabeça (1), irritação gastrintestinal (1)
hidralazina	2	Asma (2)
raloxifeno	2	Desordem gastrintestinal (1) fadiga (1)
sertralina	2	Obstipação intestinal (1), dor abdominal (1)
alendronato de sódio	1	Mialgia (1)
alopurinol	1	Diarréia (1)
betaistína	1	Fadiga (1)

Continuação da tabela 9		
bumetanida	1	Dor abdominal (1)
capecitabina	1	Edema (1)
cefepime	1	Erupções na pele (1)
ciclobenzaprina	1	tontura (1), náusea (1)
cilostazol	1	Edema (1), dor abdominal (1)
clonazepam	1	Diarréia (1)
cloridrato de donepezila	1	Vômito (1), fadiga (1)
cloroquina	1	Náusea (1)
deflazacort	1	Fraqueza muscular (1)
dexametasona	1	Hiperglicemia (1)
diclofenaco	1	Eritema (1)
escopolamina	1	Eritema (1)
estradiol	1	Dor abdominal (1)
femprocumona	1	Hemorragia gastrintestinal (1)
fenitoína	1	Prejuízo na memória (1)
flunarizina	1	Dor muscular (1)
genfibrozila	1	Nível anormal de glicose (1)
glimepirida	1	Anemia (1)
lactulose	1	Diarréia (1)
lamivudina	1	Diarréia (1)
letrozol	1	Diarréia (1), tosse (1)
levonorgestrel	1	Fadiga (1)
loperamida	1	Hiperglicemia (1)
lorazepam	1	Eritema (1)
mesalazina	1	Fadiga (1)
metoclopramida	1	Edema (1)
micofenolato mofetil	1	Dor nas costas (1), dor abdominal (1)
morfina	1	Dor nas costas (1)
norfloxacino	1	Tontura (1)
ondansetrona	1	Hepatotoxicidade (1), mialgia (1)
oxiconazol	1	Hepatotoxicidade (1)
pantoprazol	1	Dor abdominal (1)
paracetamol	1	Eritema (1)

Continuação da tabela 9		
propatilnitrato	1	Tontura (1)
ranitidina	1	Pneumonia (1)
sibutramina	1	Dor nas costas (1)
sulfasalazina	1	Diarréia (1)
tramadol	1	Dor abdominal (1)
timolol	1	Fadiga (1)
Total	265	Fármacos