



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E  
BIOLÓGICAS**

**IZABELLA MARIA PEREIRA VIRGINIO GOMES**

**FATORES DE RISCO PARA EVENTOS ADVERSOS A  
MEDICAMENTOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS: uma interface  
entre a teoria e a prática**

**PETROLINA**

**2021**

**IZABELLA MARIA PEREIRA VIRGINIO GOMES**

**FATORES DE RISCO PARA EVENTOS ADVERSOS A  
MEDICAMENTOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS: uma interface  
entre a teoria e a prática**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências com ênfase na linha de pesquisa: Saúde, Sociedade e Ambiente, pela Universidade Federal do Vale do São Francisco.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Tenório da Silva

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo

**PETROLINA**

**2021**

G633f Gomes, Izabella Maria Pereira Virgínio  
Fatores de risco para eventos adversos a medicamentos em  
pacientes hospitalizados: uma interface entre a teoria e a prática /  
Izabella Maria Pereira Virgínio Gomes. – Petrolina - PE, 2021.  
viii, 80 f. : il. ; 29 cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde e  
Biológicas) Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus  
Petrolina-PE, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Tenório da Silva.

Inclui referências.

1. Medicamentos. 2. Eventos Adversos a Medicamento. 3. Fatores  
de Risco. 4. Hospitalização. 5. Compreensão. I. Título. II. Silva, Daniel  
Tenório da. III. Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CDD 615.14

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO  
PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS**

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

IZABELLA MARIA PEREIRA VIRGINIO GOMES

FATORES DE RISCO PARA EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM  
PACIENTES HOSPITALIZADOS: uma interface entre a teoria e a prática

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências com ênfase na linha de pesquisa: Saúde, Sociedade e Ambiente, pela Universidade Federal do Vale do São Francisco.

Aprovada em: 13 de setembro de 2021

**Banca Examinadora**

*Daniel Tenório da Silva*

Daniel Tenório da Silva (13 de September de 2021 17:20 ADT)

Daniel Tenório da Silva, Doutor  
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

*Carina Carvalho Silvestre*

Carina Carvalho Silvestre (13 de September de 2021 17:28 ADT)

Carina Carvalho Silvestre, Doutora  
Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF

*Ricardo Santana de Lima*

Ricardo Santana de Lima (13 de September de 2021 19:59 ADT)

Ricardo Santana de Lima, Doutor  
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

À Ana Melissa, minha filha...

A José Miguel, meu sobrinho...

Evidências reais da existência de Deus...

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me possibilitar o acordar e o respirar a cada manhã, por ser o autor da minha vida, por me amar apesar com todos os defeitos e egoísmos inerentes a minha matéria, por toda a força pra continuar lutando mesmo nos momentos de tanta fraqueza, tristeza e dor.

A minha filha, Ana Melissa, Mel, Memel, Meu Amor, Minha Vidinha, Meu Tudo, simplesmente por existir e por me fazer sentir o amor que transcende a vida. A José Miguel, meu sobrinho, o milagre da nossa família, por ter chegado com tanta alegria e para preencher nossas vidas com mais amor. A minha mãe, Fátima, pela paciência, amor e zelo ao longo de toda a minha caminhada e por ser a maior referência hoje para minha filha. Ao meu pai, Manoel, por nunca ter desistido de mim, por todos os estímulos, por cuidar tão bem da nossa família e principalmente da nossa Mel. Sinceramente, é impossível imaginar a minha vida sem a presença dos meus pais, pois em cada realização, em cada sonho, em cada passo, sempre foram eles, amo infinitamente e para sempre. Obrigada mãe e pai, por tudo e por tanto!

Ao meu esposo, Erickson, pelo amor, pelo respeito, pelo cuidado, pela paciência e por me suportar num dos períodos mais árduos de nossas vidas. Você é uma pai exemplar, que exerce a paternidade responsável e apesar de todas as nossas diferenças tem sido o meu grande ajudador e o meu melhor amigo nesses quase nove anos de união. Amo você!

Aos meus irmão, Márcio e Martinelly, por serem essas pessoas incríveis, as quais eu amo infinitamente e dos quais eu tenho as melhores memórias afetivas. As minhas cunhadas, Nílvia e Marciany, por serem mulheres guerreiras, que batalham a vida, que nunca foram o sexo frágil, que me fazem acreditar que mulher é força e garra.

Ao meu orientador, Daniel Tenório, por ser uma das minhas maiores referências no meio acadêmico, por me ensinar simplesmente no seu modo de agir, que professor e aluno compartilham saber, que a trajetória do ensino-aprendizagem para ter sentido não deve ser verticalizada e que democracia se constrói com respeito. Meu muito obrigada professor, pela sua paciência, amizade, companheirismo e por ter me ensinado tanto. Agradeço também a cada membro do GREGG, Grupo de Estudos em Geriatria e Gerontologia, mais um dos lindos construtos do meu orientador, um presente nessa caminhada, espaço de união e afeto, minha família universitária.

Ao meu companheiro de pesquisa, meu "IC" como me refiro a Ricardo, por ter sido tão dedicado, por ter levado a sério cada etapa do nosso projeto, por sua sempre disponibilidade. Tenho muito orgulho de você e sei que foi projeto de Deus, ter nos unido na pesquisa, conte comigo sempre que precisar e na mesma proporção com a qual sempre esteve disponível a me ajudar. Ao meu amigo Joseph, companheiro de profissão, de turma, de grupo de pesquisa e de todos os momentos bons e ruins do mestrado, jamais esquecerei os cafés "sem açúcar" que compartilhamos na cantina da UNIVASF, planejando seu casamento com "nega" (risos).

Aos queridos e queridas da minha turma de mestrado, Turma 2019, pelas amizades construídas e por todos os momentos que juntos partilhamos. Além disso, de maneira muito especial tenho que agradecer a Thaiana (Thai), Ívina (Vivi), Luciano (Modesto), Cíntia (Cíntia mesmo) e Táis (Fada), por serem o grupo mais democrático, politizado e crítico-reflexivo da realidade que vivemos, o que compartilhamos foi pra vida, com certeza. Como sempre digo, amo vocês...

A minha coordenadora de mestrado, Patrícia Nicola, pelo exemplo de mulher na ciência que és. Quantos ensinamentos ao longo desses anos, como me tornei mais feminista e militante depois que lhe conheci.

A todos os professores do mestrado, por tantos ensinamentos, por tantos momentos bons, sem dúvidas, compartilhamos a dor e a delícia de fazer ciência, num país onde ainda falta incentivo a educação pública e de qualidade. Em especial ao meu Coorientador, Rodrigo Feliciano, por ter topado o desafio de me coorientar.

Aos “meus residentes”, como costumo falar, que hoje são amigos e amigas na vida e que são minha fonte de inspiração. A residência multiprofissional de Intensivismo da UNIVASF me deu esses presentes, sou grata por tudo que partilhamos, e vocês sempre estão em todos os agradecimentos que faço, porque me descobri docente quando tive a oportunidade de preceptorar vocês. Obrigada Paula, João, Amanda, Arthur, Sâmara, Ingrid, Charles, Mariana, Karina, Odara, Raissa, Natália e Josilene, obrigada por tudo!

As mulheres que fizeram e continuam a fazer história e que me representam nessa luta diária contra o machismo estrutural e o patriarcado. Faço ciência por nós, faço ciência pela minha filha, faço ciência porque temos valor, luz e cor nessa sociedade machista, o mundo é nosso também...

Obrigada Setor de Farmácia Hospitalar do HU-UNIVASF, amigos e amigas, que foram tão presentes e que tanto me apoiaram nessa árdua caminhada do mestrado. Agradeço de maneira especial ao meu chefe, Felipe Medeiros, por ter me ajudado em cada detalhe, por toda a paciência, pela amizade e sobretudo as nossas conversas, que tornaram meu caminhar mais leve. Jamais esquecerei o Qualis A, que temos que entregar segunda-feira (risos), sim... com a dissertação finalizada tenho agora maturidade para brincar (ufa...).

A EBSERH, pela concessão da licença para capacitação parcial em pós-graduação *stricto sensu*. À CAPES; à Univasf e ao PPGCSB, pela oportunidade de acesso ao conhecimento crítico-reflexivo e por me permitirem romper com a alienação e a anestesia do tecido social em tempos tão difíceis para a educação e as universidades públicas.

Obrigada a todos os meus familiares, a família do meu esposo e de maneira muito especial a Vó Antônia e Vô Virgínio (in memoriam) e Vó Isabel e Vô Manoel Lau (in memoriam). Família é base, é local de construção de afetos, é aconchego e, apesar da distância e diferenças, é o melhor porto.

Por fim, as minhas gatas, Princesa e Pituca, e meu gato, Galego, por serem animais amorosos e incríveis.

"Até agora os filósofos ficam preocupados com a interpretação do mundo de várias maneiras. O que importa é transformá-lo."

Karl Marx

## RESUMO

A farmacoterapia desempenha um relevante papel na manutenção da saúde, uma vez que, muitas condições dependem do uso de medicamentos para controlar os sintomas, retardar a progressão da doença ou prevenir o desenvolvimento de enfermidades futuras. Nessa perspectiva, embora os medicamentos possam proporcionar importantes benefícios na manutenção da saúde, a sua utilização apresenta riscos de efeitos adversos ou indesejados. Assim, a avaliação do risco-benefício é um passo crítico na definição da farmacoterapia. Diante do exposto, a presente pesquisa teve como objetivo compreender os fatores de risco para EAM em pacientes hospitalizados, sob a perspectiva da literatura científica e do ponto de vista prático dos experts em serviços hospitalares. O estudo foi desenvolvido em duas etapas. Na primeira, realizou-se uma Overview de revisões sistemáticas e na segunda, tratou-se de um estudo exploratório-descritivo, de abordagem qualitativa, a partir da realização da técnica de grupo focal (GF). Nesse sentido, a sua finalidade foi obter informações de experts em serviços hospitalares, sobre fatores de risco para EAM. Os resultados da pesquisa apontam que são fatores de risco para o desenvolvimento de EAM descritos na literatura: número de medicamentos prescritos, idade avançada, comorbidades (em especial, Insuficiência Renal e Insuficiência Hepática), alergia, sexo feminino e Tempo de Internamento (TI). Além disso, o uso de medicamentos cardiovasculares, anticoagulantes/antitrombóticos, antidiabéticos, Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINES), antimicrobianos, opiáceos, medicamentos para doenças obstrutivas das vias aéreas, antiepilépticos, corticosteroides, diuréticos, antidepressivos, antipsicóticos, quimioterápicos, agentes do SNC (Sistema Nervoso Central) e gastrointestinais potencializam o risco do paciente. Já os fatores de risco para EAM elencados pelos especialistas foram didaticamente separados em três pilares, preditores para EAM relacionados ao paciente, a hospitalização e a prescrição. Os fatores de risco relacionados ao paciente, foram: idade; comorbidades; insuficiência renal; insuficiência hepática; problema cardíaco; problema respiratório; paciente imunossuprimido e alergia medicamentosa. Os preditores relacionados a hospitalização, foram: hospitalização prolongada e quantidade de dispositivos invasivos. Por fim, os fatores de risco relacionados a prescrição, foram: polifarmácia; prescrição de anticonvulsivantes e antimicrobianos; medicamento prescrito como se necessário e prescrições ilegíveis. Assim, conclui-se que de maneira geral houve uma concordância entre os fatores de risco para EAM propostos pelos experts e os preditores já descritos na literatura. Ademais, como foi possível fazer um comparativo entre teoria e prática, o que se almeja é que tais resultados contribuam para a criação de um instrumento de escore de risco farmacoterapêutico, aplicável na prática, além de poder ser utilizado por várias categorias profissionais para estratificar risco para EAM.

**Palavras-chave:** Eventos Adversos a Medicamento; Fatores de Risco; Hospitalização; Compreensão.

## ABSTRACT

Pharmacotherapy plays an important role in health maintenance, as many conditions depend on the use of medication to control symptoms, delay disease progression or prevent the development of future illnesses. From this perspective, although drugs can provide important benefits in maintaining health, their use poses risks of adverse or unwanted effects. Thus, the benefit-risk assessment is a critical step in defining pharmacotherapy. Given the above, this research aimed to understand the risk factors for ADE in hospitalized patients, from the perspective of the scientific literature and from the practical point of view of experts in hospital services. The study was carried out in two stages. In the first, an Overview of systematic reviews was carried out and in the second, it was an exploratory-descriptive study, with a qualitative approach, based on the focus group technique (FG). In this sense, its purpose was to obtain information from experts in hospital services on risk factors for ADE. The survey results indicate that the following are risk factors for the development of ADE described in the literature: number of prescribed drugs, advanced age, comorbidities (in particular, Kidney Failure and Hepatic Failure), allergy, female gender and Length of Stay (LS). In addition, the use of cardiovascular drugs, anticoagulants/antithrombotics, antidiabetics, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), antimicrobials, opiates, drugs for obstructive airway diseases, antiepileptics, corticosteroids, diuretics, antidepressants, antipsychotics, chemotherapeutic agents, CNS (Central Nervous System) and gastrointestinal enhance the patient's risk. The risk factors for ADE listed by the specialists were didactically separated into three pillars, predictors of ADE related to the patient, hospitalization and prescription. The risk factors related to the patient were: age; comorbidities; renal insufficiency; liver failure; heart problem; Respiratory problem; immunosuppressed patient and drug allergy. Predictors related to hospitalization were: prolonged hospitalization and number of invasive devices. Finally, the risk factors related to prescription were: polypharmacy; prescription of anticonvulsants and antimicrobials; drug prescribed as necessary and illegible prescriptions. Thus, it is concluded that, in general, there was an agreement between the risk factors for ADE proposed by experts and the predictors already described in the literature. Furthermore, as it was possible to make a comparison between theory and practice, the aim is that such results contribute to the creation of a pharmacotherapeutic risk score instrument, applicable in practice, in addition to being used by various professional categories to stratify risk for ADE.

**Keywords:** Adverse Drug Events. Risk factors. Hospitalization. Comprehension.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### CAPÍTULO 1

<b>Figura 1</b> – Fluxograma de seleção dos estudos da Overview.....	31
----------------------------------------------------------------------	----

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO 1

<b>Tabela 01</b> - Descrição das revisões sistemáticas incluídas na <i>overview</i> .....	32
<b>Tabela 02</b> - Avaliação crítica das revisões sistemáticas incluídas na <i>overview</i> .....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADE	Adverse Drug Events
AINES	Anti-inflamatórios Não Esteroidais
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CNS	Central Nervous System
COVID	COrona Vlrus Disease
COVID-19	Doença de Coronavírus 2019
DeCS	Descritores em Ciência da Saúde
DPSD	Banco de dados Dinamarquês de Segurança do Paciente
EA	Eventos Adversos ou Experiências Adversas
EAM	Eventos Adversos a Medicamentos
EM	Erros de Medicação
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EUA	Estados Unidos da América
FG	Focus Group Technique
GF	Grupo Focal ou Grupos Focales
HU-UNIVASF Francisco	Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Índice de Comorbidade de Charlson
IH	Insuficiência Hepática
IR	Insuficiência Renal
IBSP	Instituto Brasileiro para Segurança do Paciente
ISMP	Instituto para Práticas Seguras no Uso dos Medicamentos
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LS	Length of Stay
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MESH	Medical Subject Heading
MPI	Medicamentos Potencialmente Inapropriados
MS	Ministério da Saúde
NAPRC	National Agency for Patients Rights and Complaints

NCC MERP Prevention	National Coordinating Council for Medication Error Reporting and
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-inflammatories
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PIA	The Patient Insurance Association
PNSP	Programa Nacional de Segurança do Paciente
PRISMA Analyses	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-
PRM	Problemas Relacionados a Medicamentos
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
Reciis Saúde	Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em
SCIELO	Scientific Electronic Library Online
SNC	Sistema Nervoso Central
SP-SQS Health Care	Committee of Experts on Management of Safety and Quality in
TI	Tempo de Internamento
TH	Tiempo de hospitalización
UNIVASF	Universidade Federal do Vale do São Francisco
US \$	Dólar Americano
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO</b> .....	18
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	20
3.1 OBJETIVO GERAL.....	20
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
<b>4 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	21
4.1 A FARMACOTERAPIA E OS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS.....	21
4.2 A SEGURANÇA DO PACIENTE E A AVALIAÇÃO DE RISCOS.....	23
4.3 O GRUPO FOCAL COMO TÉCNICA PARA DISCUSSÃO DA REALIDADE .....	24
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	26
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	49
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	70
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	72
<b>ANEXO A – CARTA DE ANUÊNCIA</b> .....	74
<b>ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA</b> ..	75
<b>ANEXO C – CHECK-LIST RECOMENDAÇÃO PRISMA</b> .....	79

## 1 INTRODUÇÃO

A farmacoterapia desempenha um relevante papel na manutenção da saúde, uma vez que, muitas condições dependem do uso de medicamentos para controlar os sintomas, retardar a progressão da doença ou prevenir o desenvolvimento de enfermidades futuras. Nessa perspectiva, embora os medicamentos possam proporcionar importantes benefícios na manutenção da saúde, a sua utilização apresenta riscos de efeitos adversos ou indesejados, assim, a avaliação do risco-benefício é um passo crítico na definição da farmacoterapia (ALHAWASSI *et al.*, 2014).

De acordo com o *Glossary of terms related to patient and medication safety* publicado em 2005 pelo *Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care (SP-SQS)*, os Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) são definidos como qualquer lesão que ocorra durante o tratamento medicamentoso do paciente, resultando de cuidados apropriados, cuidados inadequados ou sub-ótimos. Dessa maneira, os eventos adversos incluem as reações adversas ao medicamento e qualquer dano secundário a um erro de medicação.

As Reações Adversas a Medicamentos (RAM) são definidas, de acordo com as diretrizes da *European Medicines Agency (EMA)*, como uma resposta nociva e não intencional a medicamentos. Assim, as RAM estão entre a causa mais comum de lesão iatrogênica, contribuindo para a elevação dos custos dos sistemas de saúde e sendo responsável por cerca de 5% a 10% das admissões hospitalares (SCHURIG *et al.*, 2018). Em oposição, os Erros de Medicação (EM) são quaisquer eventos evitáveis, que possam levar ao uso inadequado de medicamentos, causando danos ao paciente. Os EM estão relacionados com a prática profissional, a prescrição, a comunicação de pedidos, a rotulagem, a embalagem, a nomenclatura dos produtos, a dispensação, a distribuição, a administração, o uso, entre outros (TARIQ *et al.*, 2020).

Diante do exposto, frente ao impacto que as RAM e os EM têm nos sistemas de saúde, no Brasil, o Ministério da Saúde (MS) desenvolve ações para a promoção da segurança do paciente, mediante a educação e a divulgação de boas práticas para profissionais de saúde, pacientes e acompanhantes, com ações preventivas como a implementação das seis metas internacionais de segurança do paciente da Organização Mundial da Saúde (OMS) (BRASIL, 2018).

Outrossim, um importante passo para a segurança do paciente, foi a implantação dos seis protocolos básicos, destacando-se dentre eles, o “Protocolo de Segurança na Prescrição, Uso e Administração de Medicamentos” do MS, um fomentador para o Terceiro Desafio Global da Segurança do Paciente – Medicação Sem Danos. O objetivo desse desafio é promover mudanças que resultem na redução em 50%, ao longo dos próximos 5 anos, da ocorrência desses erros e de danos graves relacionados a medicamentos (BRASIL, 2013a; CÂNDIDO, 2019; ISMP BRASIL, 2018).

No “Protocolo de Segurança na Prescrição, Uso e Administração de Medicamentos” é referido que no Brasil ainda não estão disponíveis estatísticas de óbitos relacionados a erros de medicação, todavia existem dados na literatura científica que apontam para os graves índices relacionados a eventos adversos a medicamentos (BRASIL, 2013a). Nos Estados Unidos da América (EUA), por exemplo, cerca de 3,7% dos pacientes hospitalizados apresentaram um evento adverso a medicamento, além disso, os eventos adversos evitáveis isolados resultaram anualmente em 7000 mortes. Diante disso, observa-se que mesmo com a evolução nos cuidados de saúde, esses incidentes representam um problema significativo a nível mundial e continuam a ser uma preocupação no âmbito da segurança do paciente (MEKONNEN *et al.*, 2018).

Frente a esses dados, a justificativa para o desenvolvimento da pesquisa vem do anseio da autora de juntamente com a equipe de saúde e a equipe multiprofissional propor um acompanhamento mais próximo aos pacientes que apresentam uma maior possibilidade de desenvolver Eventos Adversos a Medicamentos. A partir disso, pretende-se construir práticas clínicas compartilhadas e que se integrem de maneira a contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Outrossim, colaborar para a fomentação da literatura científica relacionada a estratificação de risco farmacoterapêutico para EAM, visto que a mesma ainda é escassa apontando assim para a necessidade de novos estudos.

Por fim, observa-se que os serviços de saúde precisam se estruturar de maneira a contribuir com as ações para a promoção da segurança do paciente. Nesse sentido, conhecer e compreender os fatores de risco para EAM em pacientes hospitalizados tem muito a colaborar com a implementação de práticas seguras relacionadas ao uso de medicamentos, além de possibilitar uma maior apropriação sobre os impactos no acompanhamento Farmacoterapêutico. Ademais, almeja-se que

os fatores de risco para EAM, obtidos com a presente pesquisa, possam ser utilizados como variáveis preditoras em instrumentos para estratificação de risco farmacoterapêutico de pacientes hospitalizados.

## 2 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO

O presente estudo apresenta-se na estrutura de uma Dissertação e encontra-se dividido em dois capítulos. O Capítulo 1 está em formato de artigo científico e tem como título “Fatores de risco para eventos adversos a medicamentos em pacientes hospitalizados: uma *overview* de revisões sistemáticas”, sendo assim o mesmo objetivou avaliar os fatores de risco relacionados a EAM em pacientes hospitalizados. Ressalta-se que o Capítulo 1, tem a *Overview* registrada no Prospero (International prospective register of systematic reviews) com número CRD42020207132, será submetido a Interface – Comunicação, Saúde, Educação (Qualis A2 Interdisciplinar) e nesse sentido a sua escrita seguiu as orientações aos autores, adotando as normas de redação preconizadas pela revista. Além disso, apenas para fins didáticos e com a finalidade de facilitar a organização da dissertação, o número das páginas do artigo científico do Capítulo 1, seguiu a paginação da dissertação.

Já o Capítulo 2, com o título “Fatores de risco para eventos adversos a medicamentos em pacientes hospitalizados: painel de especialistas”, objetivou obter os fatores de risco para EAM em pacientes hospitalizados, por meio da opinião dos especialistas, a partir de suas vivências práticas em instituições hospitalares. Ademais, os fatores de risco suscitados no grupo de *experts* foram confrontados com os já descritos na literatura, resultado da *Overview* do Capítulo 1, com a finalidade principal de ser averiguar as convergências e as divergências entre teoria e prática.

O Capítulo 2, será submetido a Recois - Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde (Qualis B2 Interdisciplinar). Nesse sentido, de maneira semelhante ao Capítulo 1, a sua escrita seguiu as orientações aos autores, adotando as normas de redação preconizadas pela revista. Além disso, apenas para fins didáticos e com a finalidade de facilitar a organização da dissertação, o número das páginas do artigo científico do Capítulo 2, também seguiu a paginação da dissertação.

Cabe destacar ainda o cenário de pandemia causada pela COVID-19, que teve um importante impacto na execução de todas as etapas metodológicas inicialmente almejadas para a presente pesquisa, sendo assim, o projeto apresentou algumas alterações, visto que a pandemia implicou na dificuldade da execução de algumas das fases preconizadas. Por fim, verifica-se que a pandemia trouxe importantes implicações para a saúde mental de muitos trabalhadores da área da saúde,

sobretudo aqueles da assistência hospitalar que se mantiveram trabalhando muito mais do que se não estivessem enfrentando um cenário mundial de avanço e combate a COVID. Tal situação vem sendo vivenciada pela autora da presente dissertação e está sendo explicitada, não para justificar as necessidades de alterações metodológicas e também dos prazos de execução das atividades, mas sobretudo para reforçar que os resultados obtidos com a realização da pesquisa são muito valiosos, uma vez que, foram obtidos num momento inóspito e com uma carga mental muito desgastante ao se considerar o panorama mundial da COVID-19 que ainda enfrentamos.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Compreender os fatores de risco para EAM em pacientes hospitalizados, sob a perspectiva da literatura científica e da prática de experts em serviços hospitalares.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de EAM descritos na literatura;
- Identificar fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de EAM em um painel de *experts* em serviços hospitalares;
- Confrontar os fatores de risco para EAM em pacientes hospitalizados, no âmbito teórico e prático, avaliando-se os pontos de convergência e divergência.

## 4 REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 A FARMACOTERAPIA E OS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

A farmacoterapia é uma das intervenções mais utilizadas na atenção hospitalar. A prescrição de medicamentos, além de trazer benefícios ao paciente, pode ser um gatilho para eventos adversos, o que pode levar a morbidade, mortalidade e custos potencialmente evitáveis (BOS *et al.*, 2018).

Nesse sentido, para se discorrer sobre os eventos adversos a medicamentos, as definições abordadas no presente projeto serão embasadas no *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP) dos Estados Unidos e no *Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care* (SP-SQS) da Europa. Dessa maneira, como na literatura ainda se observa confusão em relação a definição dos eventos adversos a medicamentos a escolha dos referidos órgãos foi pelo fato das definições de ambos corroborarem e por essas serem instituições reconhecidas internacionalmente (BECKER, 2015; COUNCIL OF EUROPE, 2005).

O *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP) é um órgão independente composto por 27 organizações dos Estados Unidos, as quais colaboram e cooperam para resolver as causas interdisciplinares de erros e promover a segurança no uso de medicamentos. Já o *Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care* (SP-SQS) da Europa, foi o comitê que preparou as recomendações sobre a gestão da segurança do paciente e a prevenção de eventos adversos na atenção à saúde (BECKER, 2015; COUNCIL OF EUROPE, 2005).

Assim, os Eventos Adversos a Medicamentos englobam os Erros de Medicação (eventos evitáveis) e as Reações Adversas a Medicamentos (eventos não evitáveis). Os Erros de Medicação ocorrem em qualquer estágio durante os processos de utilização dos medicamentos e como o próprio nome diz são resultado de um erro, já as Reações Adversas a Medicamentos, ocorrem durante o uso apropriado dos medicamentos, as quais não são resultantes de erros e nem tampouco previsíveis (BECKER, 2015; COUNCIL OF EUROPE, 2005; IFTIKHAR *et al.*, 2018). Segundo a NCC MERP (2021), os erros de medicação podem estar relacionados à prática profissional, produtos de saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, comunicação de pedidos, rotulagem de produtos, embalagem e nomenclatura,

composição, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e uso.

Segundo Mekonnen (2018), os danos vivenciados pelos pacientes atribuídos a Erros de Medicação e a Eventos Adversos a Medicamentos, estão entre os incidentes mais comuns em hospitais, apresentando importantes consequências clínicas, econômicas e sociais. Uma revisão de literatura intitulada *Adverse drug events and medication errors in Australia* (RUNCIMAN *et al.*, 2003), demonstrou que 2-4% das internações hospitalares na Austrália se dão por conta do uso de medicamentos, outra revisão atualizada com o título *Medication safety in acute care in Australia: where are we now? Part 1: a review of the extent and causes of medication problems 2002–2008* (ROUGHEAD; SEMPLE, 2009), apresentou uma carga semelhante de morbidade relacionada a medicamentos, onerando um custo de 660 milhões de dólares ao sistema de saúde australiano.

No Brasil, embora se tenha uma escassez sobre dados estatísticos de erros de medicação e suas consequências para a saúde, é importante referenciar estudos relacionados a essa temática no país. Um estudo transversal e descritivo com o título *Types and frequency of errors in the preparation and administration of drugs* (MENDES *et al.*, 2018), constatou que na preparação e administração de medicamentos dois erros são comuns de ocorrer: a ausência de higienização das mãos e ausência de técnicas assépticas. Assim, numa amostra de 303 observações de preparação e administração de medicamentos, verificou-se na fase de preparação que o erro de ausência de higienização das mãos ocorreu em uma frequência de 70,29% e ausência de técnica asséptica em 80,85%, já na fase administração, sem higienização das mãos houve uma frequência de 81,18% e sem uso de técnica asséptica de 84,81%. Os resultados obtidos apontam para a necessidade de desenvolver e implantar programas educativos voltados à segurança do paciente.

Outro estudo brasileiro, com o título *Medication errors in a public hospital in Brazil* (VOLPE *et al.*, 2014), concluiu que das 484 doses observadas, 69,5% dos erros ocorreram durante a administração do medicamento, 69,6% durante o estágio de preparação, 48,6% foram erros de *timing*, 1,7% foram erros relacionados à dose e 9,5% foram erros de omissão. Nesse contexto, os resultados indicam a necessidade de gerenciar os riscos dos erros de medicação em seu contexto real através da criação de barreiras de segurança, principalmente ao se considerar que dos pacientes que

são prejudicados por erros de medicação, segundo os autores, quase metade desses erros poderiam ser evitados.

Por todos os aspectos citados, apesar de no Brasil ainda não se ter disponíveis estatísticas de óbitos relacionados a erros de medicação (BRASIL, 2013a), de acordo com Falconer; Barras; Cottrell (2018), os danos relacionados ao uso de medicamentos são experimentados por até 30% dos pacientes hospitalizados, dos quais 7% sofrem danos graves. Os autores afirmam ainda que esses danos aumentam o tempo de internação, a morbidade e a mortalidade dos pacientes, como também os custos com assistência à saúde, destacando-se que um quarto desses eventos são evitáveis.

#### 4.2 A SEGURANÇA DO PACIENTE E A AVALIAÇÃO DE RISCOS

Conforme explanado anteriormente, observa-se que os eventos adversos são uma causa significativa para a morbidade e a mortalidade de pacientes hospitalizados. Diante dessa problemática e do impacto negativo na segurança do paciente, torna-se urgente uma atenção global sobre os riscos aos quais os pacientes estão submetidos quando necessitam de cuidados em um estabelecimento de saúde.

Nesse contexto, com o objetivo de realizar uma ampla mobilização, no que tange ao impacto dos erros de medicação na segurança do paciente, a Organização Mundial da Saúde, lançou em 2017, no evento *Second Global Ministerial Summit on Patient Safety*, em Bonn na Alemanha, o terceiro Desafio Global: Medicamentos Sem Dano. A finalidade do desafio é conseguir engajamento e comprometimento dos Estados Membros da OMS e de órgãos profissionais em todo o mundo para reduzir os danos associados a medicação (WHO, 2019).

Alinhado com o terceiro Desafio Global, no Brasil tem-se as ações do Ministério da Saúde, que visam a promoção da segurança do paciente, mediante a adoção de medidas de educação e divulgação de boas práticas para profissionais de saúde, pacientes e acompanhantes, bem como ações preventivas como a implementação das seis metas para segurança do paciente da OMS (BRASIL, 2018). Outrossim, a criação da Portaria MS nº 529, de 1 de abril de 2013, que institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), a qual surge para fomentar as ações de segurança do paciente, por meio da proposição de redução, a um mínimo aceitável, do risco de dano desnecessário associado ao cuidado de saúde.

No Brasil, a temática de segurança do paciente também tem sido difundida por meio do Instituto para Práticas Seguras no Uso dos Medicamentos (ISMP Brasil), o

qual é uma organização não governamental, independente e sem fins lucrativos, pioneira na condução de iniciativas para promover a segurança no uso de medicamentos no país. Uma importante ferramenta utilizada pelo ISMP Brasil é a disseminação de informações através de Boletins, os quais versam sobre erros de medicação, prevenção de eventos adversos, promoção da segurança do paciente e a melhoria da qualidade na utilização de medicamentos nos diversos níveis da assistência à saúde (ISMP BRASIL, 2021a, 2021b).

Segundo Gama et al. (2016), a segurança do paciente passou a ser uma prioridade em diversos países, devido a importantes estudos epidemiológicos terem evidenciado o alarmante impacto dos efeitos indesejados decorrentes de falhas na qualidade na atenção à saúde. Além disso, a literatura destaca que no cenário atual, os hospitais estão cada vez mais movimentados, com altas taxas de transferências e com recursos escassos, o que aponta para a necessidade de se priorizar os pacientes com um maior risco farmacoterapêutico (FALCONER; BARRAS; COTTRELL, 2018). Assim, uma melhor compreensão sobre os fatores de risco para EAM possibilita evitar ou atenuar danos que possam surgir ao logo do acompanhamento farmacoterapêutico, apresentando-se como um importante fomentador para a segurança do paciente.

Outrossim, a estratificação de risco de pacientes hospitalizados propensos a eventos adversos a medicamentos, possibilita uma prática clínica personalizada, beneficiando os mesmos com intervenções que reduzam a morbidade relacionada a medicamentos. Dessa maneira, ferramentas de estratificação de risco podem apoiar médicos e farmacêuticos hospitalares na priorização de pacientes, através da disponibilização de um serviço de saúde muito mais eficiente (BOS *et al.*, 2018).

#### 4.3 O GRUPO FOCAL COMO TÉCNICA PARA DISCUSSÃO DA REALIDADE

Os pressupostos teóricos explanados até aqui apontam que os EAM apresentam um impacto importante na segurança do paciente. Entretanto, seria simplório compreender os fatores de risco para EAM somente no âmbito teórico, sobretudo ao se considerar a necessidade de aprofundar a discussão, para um campo mais prático, com o intuito de se propor intervenções em saúde próximas da realidade.

Frente a isso, como torna-se imperativo, realizar uma interface entre a teoria e a prática que perpassa os fatores de risco para EAM, para assim contribuir com a

melhoria da segurança do paciente, a realização da técnica do Grupo Focal (GF), apresenta-se como uma proposta de leitura da realidade, mediante o estímulo a discussão participativa. Dessa forma, o GF demonstra ser uma possibilidade de construção de conhecimentos e intersubjetividades, com a finalidade de ampliar a compreensão sobre um tema específico a partir do diálogo (SOUZA *et al.*, 2019).

O GF é estruturado e executado a partir de discussões focadas em tópicos específicos e diretivos, nesse sentido a técnica permite a troca de experiências, conceitos e opiniões entre os participantes. Além disso, como o GF potencializa o protagonismo dos envolvidos, a sua realização possibilita uma construção coletiva dos resultados, favorecendo a solução de problemas e a transformação da realidade (KINALSKI *et al.*, 2017).

Interessante perceber que o GF permite capturar respostas a eventos, enquanto esses acontecem. Assim, as discussões no GF possibilitam uma abertura a processos ocultos e difíceis de penetrar, uma vez que, durante as sessões, estabelece-se um senso coletivo, no qual os significados são negociados e as identidades são construídas pela interação social entre os partícipes. Além disso, permite-se que o sujeito reconheça nos outros partes de si mesmo, oportunizando a reflexão a partir do confronto das opiniões emanadas entre os membros do grupo (ARANTES; DEUSDARÁ, 2017).

Por fim, a presente pesquisa tem o importante papel de fomentar e aprofundar as discussões sobre os fatores de risco para EAM, nos campos teórico e prático. Nesse pleito, a sua execução foi importante, pois a busca sistemática da literatura contribuiu para a obtenção de informações atualizadas sobre a temática, fornecendo o que se tem de mais recente sobre os fatores de risco para EAM. Ao mesmo tempo, a realização do grupo focal possibilitou extrair, os fatores de risco para EAM, a luz da prática, bem como permitiu o confronto teórico-prático das informações.

## **CAPÍTULO 1**

## **Fatores de risco para eventos adversos a medicamentos em pacientes hospitalizados: uma *overview* de revisões sistemáticas**

## **Risk factors for adverse drug events in hospitalized patients: an overview of systematic reviews**

## **Factores de riesgo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados: resumen de revisiones sistemáticas**

### **Resumo**

Os Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) são definidos como qualquer lesão que ocorra durante o tratamento medicamentoso e que resulte de cuidados apropriados ou cuidados inadequados ou sub-ótimos. Nesse sentido, a presente *overview* objetivou avaliar os fatores de risco relacionados a EAM em pacientes hospitalizados. Realizou-se uma pesquisa nas bases Pubmed, Scopus, Lilacs e Scielo, até 19 de Agosto de 2021, culminando com a seleção de 11 revisões. “Número de medicamentos prescritos”, “Idade avançada” e “Comorbidades” foram os fatores de risco mais citados, outras características descritas com menor frequência foram “Tempo de internação (TI)”, “Alergias” e “Sexo Feminino”. Além disso, observou-se que o uso de determinados medicamentos pode aumentar o risco do paciente. Por fim, os fatores de risco levantados nesta *overview* podem ajudar as equipes hospitalares a direcionar suas ações de cuidado aos pacientes em maior risco de EAM.

**Palavras-chave:** Eventos Adversos a Medicamento. Fatores de Risco. Hospitalização.

### **Abstract**

Adverse Drug Events (ADE) is defined as any injury that occurs during drug treatment and that results from appropriate care or inadequate or suboptimal care. In this sense, this overview aimed to assess risk factors related to ADE in hospitalized patients. A search was carried out in the Pubmed, Scopus, Lilacs and Scielo databases, until August 19, 2021, culminating in the selection of 11 reviews. “Number of prescribed drugs”, “Advanced age” and “Comorbidities” were the most cited risk factors, other characteristics described less frequently were “Length of Stay (LS)”, “Allergies” and “Female sex”. Furthermore, it has

been observed that the use of certain medications can increase the patient's risk. Finally, the risk factors raised in this overview can help hospital teams to direct their care actions to patients at higher risk of ADE.

**Keywords:** Adverse Drug Events. Risk factors. Hospitalization.

### **Abstracto**

Los Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) se definen como cualquier lesión que ocurre durante el tratamiento con medicamentos y que resulta de una atención adecuada o una atención inadecuada o subóptima. En este sentido, este resumen tuvo como objetivo evaluar los factores de riesgo relacionados con el EAM en pacientes hospitalizados. Se realizó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Scopus, Lilacs y Scielo, hasta el 19 de agosto de 2021, que culminó con la selección de 11 revisiones. “Número de medicamentos prescritos”, “Edad avanzada” y “Comorbilidades” fueron los factores de riesgo más citados, otras características descritas con menor frecuencia fueron “Tiempo de hospitalización (TH)”, “Alergias” y “Sexo femenino”. Además, se ha observado que el uso de determinados medicamentos puede incrementar el riesgo del paciente. Finalmente, los factores de riesgo planteados en este resumen pueden ayudar a los equipos hospitalarios a dirigir sus acciones de atención a los pacientes con mayor riesgo de EAM.

**Palabras clave:** Eventos Adversos a Medicamentos. Factores de riesgo. Hospitalización.

### **Introdução**

De acordo com o *Glossary of terms related to patient and medication safety*<sup>1</sup>, os EAM são definidos como qualquer lesão que ocorra durante o tratamento medicamentoso do paciente e que resulte de cuidados apropriados ou cuidados inadequados ou sub-ótimos. Dessa maneira, os eventos adversos incluem as reações adversas ao medicamento e qualquer dano secundário a um erro de medicação.

As Reações Adversas a Medicamentos (RAM) são eventos não intencionais, porém prejudiciais, atribuídas ao uso de medicamentos. As RAM são responsáveis por internações hospitalares não programadas, mas também,

acontecem durante uma parcela significativa dessas internações, representando um desafio para a assistência médica atual<sup>2</sup>. Em contraposição, os Erros de Medicação (EM) são evitáveis e afetam a prescrição, transcrição, dispensação, administração e monitoramento de práticas, que podem resultar em danos graves, incapacidade e até morte<sup>3</sup>.

Nesse sentido, a literatura aponta que nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 3,7% dos pacientes hospitalizados apresentaram um evento adverso a medicamento, além disso, os eventos adversos evitáveis isolados resultaram anualmente em 7.000 mortes. Diante disso, observa-se que mesmo com a evolução nos cuidados de saúde, esses incidentes representam um problema significativo a nível mundial e continuam a ser uma preocupação no âmbito da segurança do paciente<sup>4</sup>.

Por fim, considerando que os EAM em pacientes hospitalizados, apresentam importantes implicações, como: invalidez, morte, permanência hospitalar prolongada e aumento de custos<sup>5</sup>, a justificativa para a realização da *Overview* vem da necessidade de se propor um acompanhamento mais próximo aos pacientes que apresentam maior probabilidade de desenvolver esses eventos.

## **Métodos**

### **[subtítulo] Protocolo e registro**

A *Overview* possui um protocolo cadastrado no Prospero número CRD42020207132.

### **[subtítulo] Fontes de dados e estratégias de pesquisa**

Foi realizada uma busca sistemática de publicações até o dia 19 de agosto de 2021, sem restrição de data inicial, para ampliar a estratégia da pesquisa. Consultaram-se as bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), PubMed e Scopus. Os descritores de busca foram definidos usando o vocabulário controlado da *National Library of Medicine's* (MeSH) e os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS). Assim, a estratégia de busca foi: ((Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions AND Inpatients AND Hospitalization AND Logistic

Models AND Risk Factors) OR (Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions AND Hospitals AND Risk Factors) OR (Drug Therapy AND Risk Assessment AND Pharmacy Service, Hospital AND Hospitals) OR (Adverse Drug Events AND Adverse Drug Reactions AND Medication Errors AND Risk)) AND (Systematic Review OR Meta-Analysis).

### **[subtítulo] Critérios de elegibilidade**

As publicações foram comparadas com os critérios de inclusão para determinar a sua relevância temática em atender os objetivos do presente estudo: (I) caracterizar possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de EAM (II) ser uma revisão sistemática ou meta-análise; (III) estar em inglês, português ou espanhol; (IV) avaliar dados relacionados a pacientes hospitalizados. Foram excluídas as publicações que: (I) caracterizaram-se como revisões narrativas, opiniões de especialistas, editoriais, *overview* e revisões sem uma estratégia de busca transparente; (II) restringiram a análise a determinadas classes de medicamentos; (III) limitaram a análise a grupo de pacientes ou quadro clínico específicos; (IV) apresentaram como desfecho somente a apreciação de EM; (V) estavam duplicadas; (VI) não disponibilizaram o resumo e o texto na íntegra para leitura.

### **[subtítulo] Seleção e avaliação crítica dos estudos**

Após a busca sistemática, foi realizada uma análise descritiva dos artigos, dividida em três etapas: avaliação de títulos, de resumos e por último, de textos completos. Esse processo de triagem foi realizado por dois pesquisadores distintos, de acordo com os critérios definidos. A avaliação de um terceiro pesquisador foi solicitada quando houve discordância. Para a etapa de seleção foi utilizado o aplicativo da web Rayyan<sup>6</sup>.

A avaliação crítica dos relatos incluídos foi feita por apenas um autor e usando a recomendação PRISMA. Os 27 itens da lista de verificação foram julgados quanto à ocorrência nas revisões sistemáticas. Alguns itens – 14, 15, 16 e 21, 22, 23 – aplicam-se principalmente a meta-análises, e, dessa forma, a pontuação máxima dos estudos poderia ser de 21 (revisões sistemáticas) ou 27 (meta-análises) pontos<sup>7,8</sup>.

### **[subtítulo] Extração dos dados**

Os estudos que atenderam aos critérios determinados para extração de dados passaram por uma análise temática e a partir da leitura intensiva, foram levantados os fatores de risco para EAM listados nos resultados das pesquisas. Considerou-se os fatores de risco que estiveram presentes em pelo menos duas revisões sistemáticas, bem como que apresentaram medidas de frequência/prevalência e/ou dados estatisticamente significantes.

### **[subtítulo] Análise e síntese dos dados**

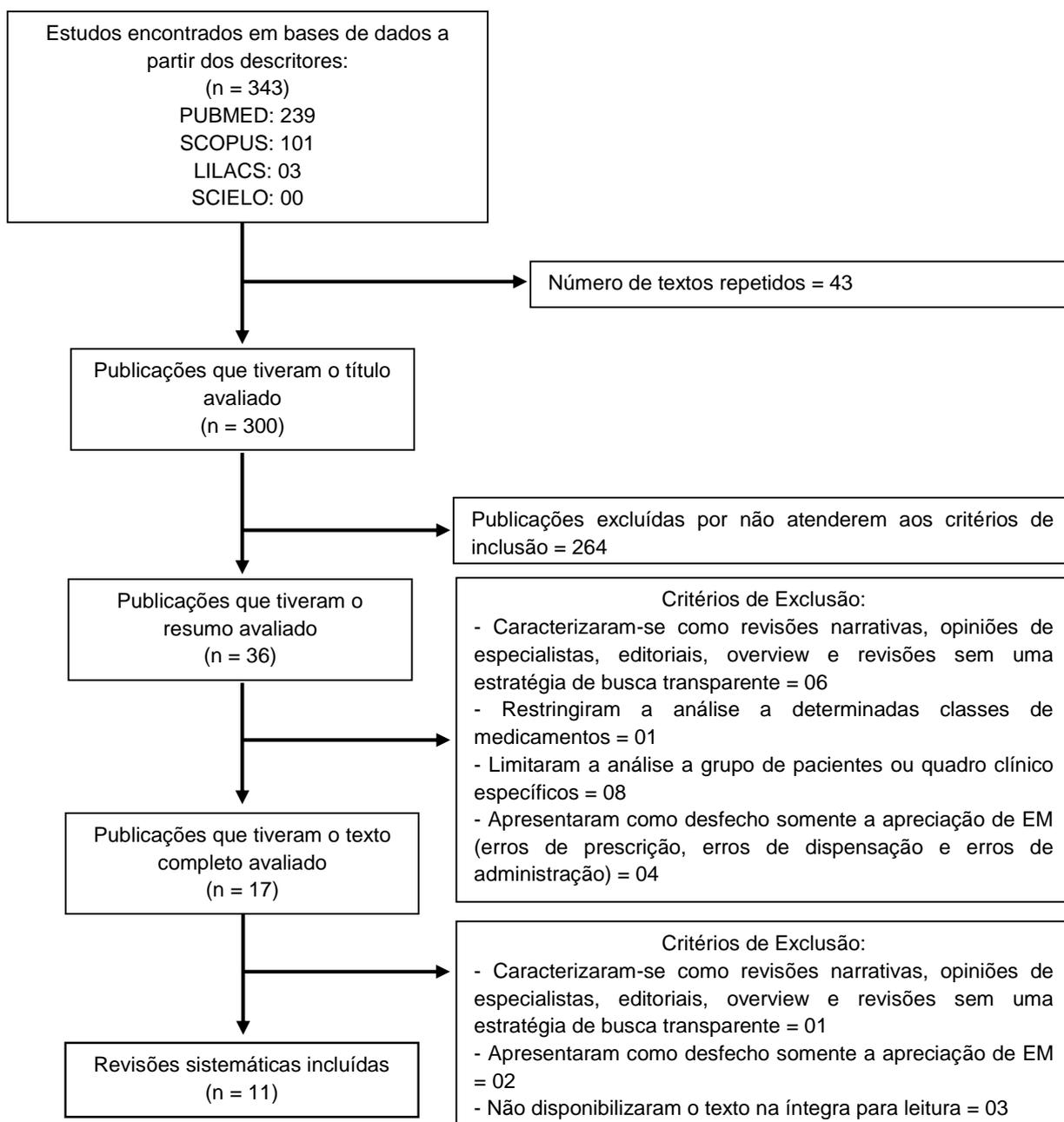
Os estudos que satisfizeram os critérios de inclusão para a extração de dados foram cuidadosamente examinados quanto às seguintes variáveis: o idioma, o ano de publicação, o país de realização do estudo, a população estudada, os objetivos, as estratégias de busca, as bases de dados pesquisadas, o número e os tipos de estudos revisados, os resultados obtidos, o método de análise, as principais limitações e as conclusões.

## **Resultados**

### **[subtítulo] Busca sistemática em base de dados**

A busca resultou em 343 publicações, das quais 43 foram excluídas por serem textos repetidos. Dessa forma, 300 títulos foram avaliados na primeira etapa. Desses, 264 foram rejeitados por não atenderem aos critérios de inclusão. Os 36 estudos restantes passaram pela leitura dos seus resumos, e nesta segunda etapa 17 foram consideradas revisões sistemáticas potencialmente relevantes para avaliação do texto completo. Após a leitura completa, 11 publicações satisfizeram os critérios e foram incluídas na *overview*. A **Figura 01** detalha o processo de seleção em cada uma das três etapas de avaliação.

**Figura 01.** Fluxograma de seleção dos estudos da *Overview*.



## [subtítulo] Características dos Estudos

As características das revisões incluídas estão descritas na **Tabela 01**, já a avaliação crítica das publicações incluídas está na **Tabela 02**. Todas as revisões foram publicadas em inglês, no período entre 2007 e 2019. Os estudos foram produzidos principalmente por autores da Europa. A população estudada por cada revisão incluiu pacientes hospitalizados em diferentes faixas etárias.

No tocante às bases de dados consultadas, as mais frequentes foram Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Excerpta Medica dataBASE (Embase) e Scopus, além disso, o número de estudos incluídos nas revisões variou de quatro a 135. Apenas uma das 11 publicações realizou meta-análise<sup>9</sup>, ademais as revisões incluídas apresentaram uma série de limitações, cuja ressalva torna-se válida para a avaliação dos riscos de viés.

**Tabela 01.** Descrição das revisões sistemáticas incluídas na *overview*.

Autor/Ano	Objetivos	População	Nº de estudos	Desenho dos estudos	Limitações
<b>Alghamdi et al. (2019)<sup>10</sup></b>	Revisar estudos empíricos que examinaram a prevalência e a natureza de EM e eventos adversos evitáveis de medicamentos em UTI pediátrica e neonatal.	Crianças ≤ 18 anos	35	Estudos com coleta de dados prospectiva, retrospectiva e transversais.	Capacidade limitada de realizar meta-análise, devido a heterogeneidade dos estudos incluídos. Além disso, houveram apenas publicações em inglês e, portanto, termos de pesquisa em outros idiomas podem ter sido perdidos.
<b>Alshakrah et al. (2019)<sup>11</sup></b>	Descrever as ferramentas de avaliação existentes usadas por farmácias hospitalares para avaliar a prioridade e/ou a complexidade do paciente.	Todas as idades	19	Estudos utilizando metodologia quantitativa, qualitativa ou mista de ferramentas de avaliação farmacêutica utilizadas no ambiente hospitalar.	Somente estudos em inglês e busca bibliográfica realizada apenas por 1 autor.
<b>Falconer; Barras; Cottrell (2018)<sup>12</sup></b>	Avaliar criticamente os modelos desenvolvidos para prever o risco de EAM em pacientes adultos internados.	≥15 anos	11	Estudos primários (a maioria coortes prospectivos, apenas 1 retrospectivo) de modelos de risco preditivo desenvolvidos com regressão logística multivariada e validação interna.	Análise de regressão logística multivariada como critério de inclusão; Foco da discussão na qualidade dos modelos preditivos de risco, ao invés dos fatores de risco para EAM.

Continua.

<b>Mudigubba et al. (2018)<sup>13</sup></b>	Revisar a literatura publicada para determinar os fatores de risco para RAM na população adulta e idosa.	Adultos (sem faixa etária específica) e Idosos (≥85 anos)	11	Estudos que incluíram uma definição explícita de RAM e / ou uma avaliação explícita de causalidade, bem como uma descrição clara do método usado para a identificação de RAM.	O número de estudos selecionados foi baixo, pois muitos estudos que não mencionaram tamanhos de amostra foram excluídos. Muitos estudos falharam em dar a explicação adequada para a não significância dos fatores de risco.
<b>Andrade et al. (2017)<sup>14</sup></b>	Identificar os fatores de risco para RAM em pacientes pediátricos internados.	<18 anos	7	Coortes prospectivos.	Avaliou somente crianças; RAM foi o único desfecho avaliado.
<b>Suggett; Marriott (2016)<sup>15</sup></b>	Determinar evidências para fatores de risco mensuráveis que predisõem os pacientes à necessidade de uma intervenção farmacêutica clínica em seu tratamento.	>16 anos	38	Estudos primários e revisões da literatura.	Exclusão de fatores de risco qualitativos.
<b>Boeker et al. (2015)<sup>9</sup></b>	Identificar as características dos pacientes e os tipos de medicamentos mais associados aos pacientes que apresentam EAM e sugerir áreas-alvo para reduzir os danos e implementar intervenções focadas.	≥18 anos	4	Coortes prospectivos não-randomizados multicêntricos.	Retirou TI da análise e seleção dos fatores de risco limitada a estudos com pacientes individuais.
<b>Saedder et al. (2015)<sup>16</sup></b>	Revisar sistematicamente as evidências sobre a relação entre os fatores de risco relacionados ao paciente e o risco de RAM graves.	Adultos (sem faixa etária específica) e Idosos (≥65 anos)	26	Estudos observacionais e a maioria deles prospectivos. Um estudo caso-controle foi incluído e um estudo incluiu pacientes psiquiátricos.	Heterogeneidade das populações em estudo em relação à idade, tamanho e comorbidades, não possibilitando a realização de meta-análise. Natureza descritiva da maioria dos relatórios e, portanto, a falta de grupo de controle. A maioria dos estudos incluídos nesta revisão foram transversais e, como tal, investigaram a relação imediata entre exposição a drogas e RAM. Não foi possível avaliar adequadamente a

Continua.

					influência das variáveis independentes, o caráter confundidor destas e as possíveis interações entre elas. Não se avaliou formalmente o risco de viés.
<b>Alhawassi et al. (2014)<sup>17</sup></b>	Revisar a literatura publicada para estimar a prevalência de RAM em idosos no contexto de cuidados agudos e identificar fatores associados a um risco aumentado de RAM.	Idosos (≥65 anos)	14	Estudos observacionais, incluindo grandes coortes de dados administrativos observacionais retrospectivos a estudos prospectivos menores no cenário clínico.	A qualidade dos estudos incluídos variou bastante, nenhum estudo atendeu completamente aos critérios de inclusão, apenas três estudos relataram cálculos do tamanho da amostra e a heterogeneidade dos estudos incluídos limitou a capacidade de reunir dados e fornecer estimativas resumidas da prevalência de RAM em toda a população da revisão.
<b>Saedder et al. (2014)<sup>18</sup></b>	Definir drogas que realmente causam EM graves. Assim, realizar uma pesquisa bibliográfica para definir medicamentos problemáticos ou de alto risco e compilar uma lista de medicamentos de alto risco.	Adultos (sem faixa etária específica)	135	Dos 74 artigos, 36 eram relatos de um ou mais casos e os demais eram estudos epidemiológicos. As outras 61 referências foram obtidas da NAPRC, da página inicial da PIA e do DPSD.	O número de EM fatais constituiu grande parte do número total de EM, a frequência de EM graves causadas por alguns medicamentos foi muito alta em comparação com a frequência de uso desses medicamentos. Outra limitação é que os medicamentos que estão no mercado há muitos anos aparecerão um número maior de vezes, apesar do declínio no uso clínico em comparação com os medicamentos mais novos.
<b>Krahenbuhl-Melcher et al. (2007)<sup>19</sup></b>	Pesquisa na literatura, a fim de recuperar as publicações originais relevantes relatando a frequência de EM e / ou RAM em pacientes hospitalizados.	Não especificou faixa etária	77	Estudos que relataram frequência de EM, RAM e EAM, por meio de relatos espontâneos, revisões de prontuários de paciente, verificação de prescrição, monitoramento de	-

Continua.

pacientes, entre  
outros.

DPSD = Banco de dados Dinamarquês de Segurança do Paciente, EAM = Eventos Adversos a Medicamentos, EM = Erros de Medicação, NAPRC = National Agency for Patients Rights and Complaints, PIA = The Patient Insurance Association, RAM = Reações Adversas a Medicamentos, TI = Tempo de Internação, UTI = Unidade de Terapia Intensiva.

**Tabela 02.** Avaliação crítica das revisões sistemáticas incluídas na *overview*.

Autor (Ano)																											
Item do Checklist PRISMA Atendido																											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	T
<b>Alghamdi et al. (2019)<sup>10</sup></b>																											
S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	N	S	X	X	X	S	S	N	S	X	X	X	S	S	S	N	16/21
<b>Alshakrah et al. (2019)<sup>11</sup></b>																											
S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	N	X	X	X	S	S	N	N	X	X	X	S	S	S	S	16/21
<b>Falconer; Barras; Cottrell (2018)<sup>12</sup></b>																											
S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	X	X	X	S	S	N	S	X	X	X	S	S	S	N	16/21
<b>Mudigubba et al. (2018)<sup>13</sup></b>																											
S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	S	N	S	X	X	X	N	S	N	S	X	X	X	S	S	S	N	14/21
<b>Andrade et al. (2017)<sup>14</sup></b>																											
S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	N	X	X	X	S	S	N	S	X	X	X	S	S	S	N	16/21
<b>Suggett; Marriott (2016)<sup>15</sup></b>																											
S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	S	N	N	X	X	X	S	N	N	N	X	X	X	S	S	S	S	13/21
<b>Boeker et al. (2015)<sup>9</sup></b>																											
S	N	S	S	N	N	S	S	S	S	S	N	S	S	N	N	S	S	N	S	S	N	N	S	S	S	S	18/27
<b>Saedder et al. (2015)<sup>16</sup></b>																											
S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	S	N	N	X	X	X	S	S	N	S	X	X	X	S	S	S	N	14/21
<b>Alhawassi et al.(2014)<sup>17</sup></b>																											
S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	X	X	X	S	S	N	N	X	X	X	S	S	S	N	15/21
<b>Saedder et al.(2014)<sup>18</sup></b>																											
S	N	S	S	N	S	N	S	S	S	N	N	N	X	X	X	S	S	N	N	X	X	X	S	S	S	S	13/21
<b>Krahenbuhl-Melcher et al. (2007)<sup>19</sup></b>																											
S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	S	N	S	X	X	X	S	S	N	S	X	X	X	S	N	S	S	15/21
<b>11</b>	<b>0</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>*</b>

N = Não, S = Sim, T = Número de requisitos atendidos em relação ao total de requisitos, X = Itens do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) não avaliados. \* = Número de estudos que obtiveram “sim”.

## **[subtítulo] Fatores de risco associadas a EAM**

### **[sub-subtítulo] Classe de Medicamentos associadas a EAM**

Nove publicações incluídas nesta *overview* apresentaram classes de medicamentos com uma associação positiva para o desenvolvimento de eventos adversos. Foram observadas que 17 classes de medicamentos, em ordem decrescente do número de revisões sistemáticas que as apresentaram, estão associadas a EAM: Cardiovasculares (08), Antimicrobianos (07), Medicamentos para doenças obstrutivas das vias aéreas (07), Anticoagulantes/Antitrombolíticos (06), Antidiabéticos (05), Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINES) (05), Opiáceos (05), Antiepilépticos (04), Corticosteroides (04), Quimioterápicos (04), Diuréticos (06), Antidepressivos (03), Antipsicóticos (03), Agentes SNC (Sistema Nervoso Central) (03), Gastrointestinais (02), Fluídos Intravenosos (02) e Vitaminas (02)<sup>9-12,14,15,17-19</sup>.

Ressalta-se ainda que três publicações associaram a prescrição de medicamentos de baixo risco ou alto risco ao desenvolvimento de EAM<sup>11,14,15</sup>. Uma publicação expôs como medicamentos de alto risco, os medicamentos presentes nos 28 estudos incluídos em sua revisão, com uma prevalência de 73,6%<sup>15</sup>. Já outro estudo, embora tenha incluído medicamentos de alto risco como um fator para EAM, com prevalência de 88%, não definiu com clareza tais medicamentos<sup>11</sup>. Além disso, a revisão que expôs os medicamentos de baixo risco, não especificou quais foram os itens considerados, mas sim a quantidade prescrita relacionada ( $\geq 1$ )<sup>14</sup>. Por fim, dois trabalhos associaram a utilização de medicamentos de índice terapêutico estreito com o desenvolvimento de EAM<sup>15,19</sup>.

### **[sub-subtítulo] Número de medicamentos prescritos**

Oito revisões sistemáticas e uma metanálise estabeleceram relação positiva entre o número de medicamentos prescritos e o desenvolvimento de EAM<sup>9,11-17,19</sup>. O número de medicamentos descritos variou de 3 a  $\geq 10$ , no entanto, algumas publicações não descreveram quantidade, fazendo menção apenas ao aumento do número de medicamentos como um fator de risco.

Cinco estudos apresentaram análise de regressão logística para determinar a significância da variável número de medicamentos<sup>9,12-14,16</sup>. Dos referidos estudos, a metanálise, a partir de uma análise univariável considerou que a polifarmácia na

admissão contribuiu significativamente para a ocorrência de EAM (OR: 1,21; IC 95%: 1,03-1,44; p: 0,024) e EAM Evitáveis (OR: 1,85; IC 95%: 1,34-2,56; p: 0,000). Nesse mesmo estudo, EAM evitáveis foram associados a danos mais graves do que EAM não evitáveis (54% vs. 32%,  $p < 0,05$ )<sup>9</sup>. Num outro estudo, o fator de risco número de medicamentos foi associado a RAM e a Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM). Para RAM, a única variável estatisticamente significativa (modelo bi e multivariado) em todas as publicações foi o aumento do número de medicamentos prescritos, por vezes associado a um número superior a cinco. De maneira semelhante, para PRM, os estudos inferiram o aumento do número de medicamentos prescritos, maior ou igual a cinco, como fator de risco para PRM em ambos os modelos estatísticos (uni e multivariado)<sup>14</sup>. Nesse sentido, na revisão que avaliou modelos de risco preditivos para EAM, oito instrumentos consideraram número de medicamentos prescritos como uma variável estatisticamente significativa<sup>12</sup>. Por fim, duas publicações por meio de análise univariada e multivariada, comprovaram que a variável número de medicamentos prescritos está associada ao desenvolvimento de RAM<sup>13,16</sup>. Os demais estudos utilizaram medidas de frequência, variando de 35,7% a 76,5%, para associar número de medicamentos prescritos a EAM<sup>11,15,17,19</sup>.

### **[sub-subtítulo] Idade avançada**

Sete revisões sistemáticas e uma metanálise estabeleceram relação positiva entre a idade e o desenvolvimento de EAM<sup>9,11-13,15-17,19</sup>. A idade variou de 53 a  $\geq 84$ , no entanto, algumas publicações não descreveram faixa etária, fazendo menção apenas ao aumento da idade como um fator de risco.

Cinco estudos apresentaram análise de regressão logística para determinar a significância da variável idade<sup>9,12,13,15,16</sup>. Dos referidos estudos, a metanálise, a partir de uma análise univariável considerou que a idade contribuiu significativamente para a ocorrência de EAM e EAM Evitáveis. Nesse mesmo estudo, pacientes com idade  $\geq 77$  anos experimentaram mais EAM (OR: 2,12; IC 95%: 1,70-2,65; p: 0,000) e EAM Evitáveis (OR: 2,55; IC 95%: 1,69-3,84; p: 0,000) em comparação as outras faixas etárias<sup>9</sup>. Um outro estudo mensurou a idade como um fator de risco associado ao desenvolvimento de PRM, relevante observar que a associação positiva apresentou uma prevalência de 36,8%, enquanto a associação negativa uma prevalência de 18,4%. Para a última foi realizada uma análise multivariável, que verificou que a idade

não foi um fator de risco independente para PRM<sup>15</sup>. Além disso, da revisão que avaliou modelos de risco preditivos para EAM, quatro instrumentos consideraram a idade como uma variável estatisticamente significativa<sup>12</sup>. Por fim, corroborando com esses dados, uma publicação por meio de análise univariada demonstrou que a idade é um fator de risco para RAM<sup>16</sup>. Outrossim, um estudo reconheceu a idade como um preditor independente para RAM, aplicando-se análise de regressão logística univariada e multivariada<sup>13</sup>.

### **[sub-subtítulo] Comorbidades**

Sete revisões sistemáticas estabeleceram relação positiva entre comorbidades e o desenvolvimento de EAM<sup>11-13,15-17,19</sup>. Esses estudos apresentaram a variável descrita como comorbidade, no entanto, em nenhuma das publicações houve a definição da quantidade ou dos tipos. Já dois estudos primários de uma dessas revisões trouxe também a variável definida como Índice de Comorbidade de Charlson (ICC), o qual é composto por vinte condições clínicas selecionadas empiricamente com base no efeito sobre o prognóstico de pacientes internados num serviço de medicina geral dos Estados Unidos<sup>12</sup>.

Nesse sentido, ao se especificar as comorbidades, alteração na função hepática<sup>11,12,15,17</sup>, alteração na função renal<sup>11-13,15-17,19</sup>, demência<sup>12,17</sup>, hiperlipidemia<sup>12,17</sup>, insuficiência cardíaca<sup>12,17</sup> e depressão<sup>11,17</sup> foram associadas de forma positiva a ocorrência de eventos adversos. Destaca-se que em três estudos não foram estabelecidos parâmetros que definissem de maneira precisa a insuficiência hepática (IH)<sup>11,12,17</sup>, em contrapartida uma publicação definiu a alteração da função hepática quando associada a medicamentos que causam danos ao fígado<sup>15</sup>. Já para a função renal, cinco revisões não estabeleceram parâmetros que a definissem<sup>11,13,16,17,19</sup>, no entanto, um estudo primário de uma revisão definiu a insuficiência renal (IR) quando a taxa da filtração glomerular for  $\leq 60$ ml/min<sup>12</sup>, de maneira semelhante um estudo primário de outra revisão sugeriu o cálculo do *clearance* de creatinina para avaliação da função renal, essa mesma revisão apontou a alteração da respectiva função quando associada a medicamentos que causam danos aos rins<sup>15</sup>.

## **[sub-subtítulo] Outros fatores de risco associados ao desenvolvimento de EAM**

Três revisões sistemáticas associaram história de alergia a ocorrência de EAM<sup>11,13,15</sup>. Um desses estudos demonstrou por meio de análise de regressão logística univariável e multivariável, que alergia é um preditor independente para RAM<sup>13</sup>. Além disso, embora as outras duas publicações tenham apresentado relação positiva com EAM, uma delas exibiu a prevalência de 2,6% com associação negativa a EAM<sup>15</sup>. Nesse sentido, quatro estudos estabeleceram uma relação positiva entre TI e EAM<sup>11-13,15</sup>, ressaltando-se que um deles realizou análise de regressão logística univariável e multivariável<sup>13</sup>, porém somente um estudo primário de um das referidas publicações apresentou o número de dias ( $\geq 12$ ) que foram considerados como fator de risco<sup>12</sup>. Em conclusão, cinco publicações associaram o sexo feminino ao desenvolvimento de EAM<sup>12,13,15,17,19</sup> e conquanto todas tenham feito uma associação positiva, um dos estudos expôs uma prevalência de 5,2% com associação negativa a eventos adversos<sup>15</sup>.

## **Discussão**

Utilizando a recomendação PRISMA, foi possível detectar que as revisões apresentaram conformidade adequada com alguns critérios, como descrição das fontes utilizadas, os processos de extração dos dados, além da caracterização dos estudos selecionados e a apresentação das próprias limitações. Entretanto, alguns problemas metodológicos importantes foram constatados, dado que nem todas as revisões apresentaram os critérios de elegibilidade com clareza, ou realizaram seleção do estudo por revisão pareada, ou mesmo disponibilizaram o protocolo da pesquisa. Esses fatos preocupam, uma vez que implicam em forte risco de viés aos estudos, podendo produzir erros e conclusões equivocadas.

Ao se considerar as 17 classes de medicamentos associadas ao risco de EAM identificadas nesta *overview*, verifica-se que ainda é incipiente na literatura a descrição precisa do risco de cada classe, isoladamente e em associações, assim como a comparação entre fármacos que pertencem a um mesmo grupo. Entretanto, um estudo recente em hospitais do Reino Unido, apontou por meio de análise multivariada que antimicrobianos sistêmicos (*odds ratio* ajustada 1,44, intervalo de confiança de 95% 1,08-1,92) e medicamentos para epilepsia estão associados de

forma independente com o ocorrência de PRM (*odds ratio* ajustada 1,61, Intervalo de confiança de 95% 1,16–2,25), o que corrobora com a presente *overview*<sup>20</sup>.

Em relação ao número de medicamentos, verifica-se que a polifarmácia aumenta a probabilidade de RAM, de EM, de interações medicamentosas, interações medicamento-doença, quedas, TI e mortalidade<sup>21–23</sup>, além de dificultar a adesão ao tratamento, configurando um fator de risco independente para o desenvolvimento de EAM<sup>15</sup>. Por isso, os pacientes hospitalizados em polifarmácia, mais do que quaisquer outros, devem ser monitorados e orientados corretamente quanto ao uso de seus medicamentos<sup>24</sup>.

Ao se discorrer sobre a variável idade, verificou-se nesta *overview* que as revisões incluíram pessoas com idade mais avançada, a partir de 53 anos. Entretanto, algumas pesquisas indicam que a idade avançada isoladamente não representa um fator de risco independente para EAM, e que esta probabilidade se encontra associada a outras variáveis que caracterizam o estado geral de saúde do idoso, como a presença de comorbidades, a polifarmácia, uso de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) e a qualidade da adesão ao tratamento<sup>25–27</sup>.

Em vista disso, a presença de comorbidades tende a potencializar os riscos de EAM. Assim, os idosos representam o grupo mais vulnerável a isso devido às inúmeras doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento, como dislipidemia, hipertensão, diabetes, depressão, entre outras condições menos frequentes entre os jovens<sup>28</sup>. Por sua vez, a apresentação simultânea de vários diagnósticos requer o uso concomitante de múltiplos medicamentos, o que implica em forte associação entre essas três variáveis (idade, comorbidades e número de medicamentos) e na dificuldade de se investigar os riscos isoladamente. Nesse sentido, são necessários mais estudos para se elucidar a real contribuição de cada fator para a ocorrência dos EAM.

Entre as comorbidades, a IR está fortemente relacionada a EAM, em razão do risco de nefrotoxicidade induzida por medicamentos. Essa é desenvolvida quando um indivíduo que apresenta uma série de suscetibilidades à disfunção renal é exposto a um fármaco ou metabólito nefrotóxico. Situação muito comum de ocorrer em idosos e pacientes em polifarmácia, devido à sobrecarga do metabolismo renal para eliminação dos fármacos, além do risco de interações medicamentosas<sup>29</sup>. Somado aos fatores de

risco relacionados às características do paciente, classes específicas de medicamentos podem contribuir para o desenvolvimento de lesão renal, incluindo anti-hipertensivos bloqueadores do sistema renina-angiotensina, antimicrobianos, quimioterápicos, analgésicos, soluções de contraste, imunossupressores e preparações à base de plantas ou que contenham metais pesados<sup>30</sup>.

Outra comorbidade bastante frequente nas investigações de EAM é a IH. Semelhante ao comprometimento renal, alguns estudos demonstram que a disfunção hepática indica um risco aumentado de EAM quando medicamentos específicos são utilizados, isto é, aqueles cuja eliminação ou distribuição é hepática ou afetada pela redução no metabolismo de proteínas<sup>15</sup>. Isso inclui antimicrobianos, anticonvulsivantes, estatinas, anticoagulantes, inibidores da bomba de prótons, anestésicos inalatórios, AINES, entre outros<sup>31</sup>.

No que tange ao TI, esta *overview* não conseguiu encontrar um direcionamento de como se deve avaliar a relação entre dias de hospitalização e o risco de EAM, devido ao baixo número de estudos que utilizaram essa variável como fator de risco. Parece lógico que quanto mais dias internado, maior é a probabilidade de se ter um EAM, e as evidências comprovam essa associação positiva<sup>32</sup>.

Outro fator de risco bastante previsível diz respeito à apresentação de alergias pelo paciente. Da mesma forma, poucos estudos analisados nesta *overview* incluíram esta variável preditiva. Apesar disso, as alergias são RAM imprevisíveis, e o diagnóstico dessa reação pode advir de um evento atual ou do relato do paciente. Algumas reações alérgicas são graves, podendo desencadear uma anafilaxia fatal, enquanto outros indivíduos podem apresentar quadros mais brandos, com sintomas autolimitados. Independente do mecanismo da alergia, o conhecimento dessa característica do paciente quase sempre constitui uma contraindicação absoluta no atendimento hospitalar<sup>33</sup>.

Já a associação do sexo feminino a EAM é incerta na literatura e alguns estudos demonstraram que tal variável não configura um fator de risco independente<sup>27,34</sup>. Ou seja, não é possível afirmar que o maior número de evidências de EAM em mulheres se deve às características fisiológicas do sexo, ou se questões específicas da mulher estão envolvidas nesses resultados, como menstruações, gravidez e menopausa<sup>35</sup>; o uso de contraceptivos orais<sup>36</sup>; a melhor autopercepção de saúde, o que aumenta as

queixas de desconfortos, sintomas de doenças e eventos adversos por parte delas<sup>37</sup>, e, conseqüentemente, o número de atendimentos nos serviços de saúde<sup>38</sup>; além de maior número de medicamentos utilizados pelas mulheres em decorrência de todas essas situações<sup>17</sup>. Dessa forma, são necessários mais estudos para elucidar a relação “Sexo e EAM” de forma precisa.

Enfim, a presente *overview* apresenta algumas limitações. Somente três publicações focaram no desfecho EAM propriamente dito, as outras revisões examinaram RAM, EM e a necessidade de intervenção farmacêutica. Apenas uma meta-análise foi incluída. Outra limitação potencial foi à indisponibilidade de algumas informações nos estudos avaliados, o que restringiu a análise de conteúdo. Uma revisão, por exemplo, incluiu diversas ferramentas de escore de risco farmacoterapêutico, mas não discutiu profundamente as variáveis selecionadas por cada uma.

## **Conclusão**

Os resultados do presente estudo apontam como risco para o desenvolvimento de EAM durante hospitalização: número de medicamentos prescritos, idade avançada, comorbidades (em especial, IR e IH), alergia, sexo feminino e TI. Além disso, 17 classes de medicamentos podem potencializar o risco do paciente, sendo as principais: Cardiovasculares, Antimicrobianos, Medicamentos para doenças obstrutivas das vias aéreas, Anticoagulantes/Antitrombolíticos e Antidiabéticos. Por fim, os fatores preditivos levantados nesta *overview* podem ajudar as equipes hospitalares a direcionarem suas ações de cuidado aos pacientes em maior risco de EAM.

## **Referencias**

1. Council of Europe. Glossary of terms related to patient and medication safety. Comm Expert Manag Saf Qual Heal Care Expert Gr Safe Medicat Pract [Internet]. 2005 May 4 [cited 2020 Oct 28];1–13. Available from: [https://www.who.int/patientsafety/highlights/COE\\_patient\\_and\\_medication\\_safety\\_gl.pdf](https://www.who.int/patientsafety/highlights/COE_patient_and_medication_safety_gl.pdf)
2. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. C Clin Pharmacol [Internet]. 2016 Oct [cited 2020 Oct 28];16(5):481–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6297296/>

3. WHO. The third WHO Global Patient Safety Challenge: Medication Without Harm. World Health Organization [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 28]; Available from: <http://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/>
4. Mekonnen AB, Tariq •, Alhawassi M, Mclachlan AJ, Brien J-AE. Adverse Drug Events and Medication Errors in African Hospitals: A Systematic Review. *Drugs Real World Outcomes* [Internet]. 2018;5:1–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40801-017-0125-6>
5. Mihajlovic S, Gauthier J, Macdonald E. Patient Characteristics Associated with Adverse Drug Events in Hospital: An Overview of Reviews. *Can J Hosp Pharm* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 28];69(4):294–300. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5008425/>
6. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. 2016. p. 5:210.
7. Feres MFN, Flores-Mir C, Lemos M de M, Roscoe MG. Avaliação da qualidade dos relatos de revisões sistemáticas publicadas em periódicos nacionais ortodônticos. *Rev Assoc Paul Cir Dent* [Internet]. 2016;70(3):290–301. Available from: <http://revodonto.bvsalud.org/pdf/apcd/v70n3/a12v70n3.pdf>
8. Tam WWS, Tang A, Woo B, Goh SYS. Perception of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement of authors publishing reviews in nursing journals: A cross-sectional online survey. *BMJ Open* [Internet]. 2019;9:1–7. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/4/e026271>
9. Boeker EB, Ram K, Klopotoska JE, De Boer M, Creus MT, De Andrés AL, et al. An individual patient data meta-analysis on factors associated with adverse drug events in surgical and non-surgical inpatients. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015 [cited 2020 Oct 28];79(4):548–57. Available from: </pmc/articles/PMC4386940/?report=abstract>
10. Alghamdi AA, Keers RN, Sutherland A, Ashcroft DM. Prevalence and Nature of Medication Errors and Preventable Adverse Drug Events in Paediatric and Neonatal Intensive Care Settings: A Systematic Review. *Drug Saf* 2019 4212 [Internet]. 2019 Aug 13 [cited 2021 Aug 5];42(12):1423–36. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-019-00856-9>
11. Alshakrah MA, Steinke DT, Lewis PJ. Patient prioritization for pharmaceutical care in hospital: A systematic review of assessment tools. *Res Soc Adm Pharm* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2020 Oct 28];15(6):767–79. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1551741118304108?via%3Di%3Dhub>
12. Falconer N, Barras M, Cottrell N. Systematic review of predictive risk models for adverse drug events in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2020 Oct 28];84:846–64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.13514>

13. Mudigubba MK, Murthy MK, Swaroop AM, M N, Dahiya S. A SYSTEMATIC REVIEW OF RISK FACTORS OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN HOSPITALIZED PATIENTS. *Asian J Pharm Clin Res* [Internet]. 2018 Oct 7 [cited 2021 Aug 5];11(10):25–9. Available from: <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/27759>
14. Andrade PHS, Santos A da S, Souza CAS, Lobo IMF, da Silva WB. Risk factors for adverse drug reactions in pediatric inpatients: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2020 Oct 28];8(6):199–210. Available from: </pmc/articles/PMC5455844/?report=abstract>
15. Suggett E, Marriott J. Risk Factors Associated with the Requirement for Pharmaceutical Intervention in the Hospital Setting: A Systematic Review of the Literature. *Drugs - Real World Outcomes* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 Oct 28];3:241–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747829/>
16. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, Bonnerup DK, Brock B. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Aug 5];80(4):808–17. Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.12600>
17. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek B, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2020 Oct 28];9:2079–86. Available from: </pmc/articles/PMC4257024/?report=abstract>
18. Saedder EA, Brock B, Nielsen LP, Bonnerup DK, Lisby M. Identifying high-risk medication: A systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2014 Mar 27 [cited 2020 Oct 28];70(6):637–45. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-014-1668-z>
19. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-Related Problems in Hospitals: A review of the recent literature. *Drug Saf* [Internet]. 2007 Oct 19 [cited 2021 Aug 5];30(5):379–407. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200730050-00003>
20. Geeson C, Wei L, Franklin BD. High-risk medicines associated with clinically relevant medication-related problems in UK hospitals: A prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020 Jan 17 [cited 2020 Oct 31];86(1):165–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.14119>
21. Mehndiratta S. Strategies to reduce medication errors in pediatric ambulatory settings. *J Postgrad Med* [Internet]. 2012 Jan [cited 2020 Oct 30];58(1):47–53. Available from: <http://www.jpgmonline.com/text.asp?2012/58/1/47/93252>
22. Smyth RL, Peak M, Turner MA, Nunn AJ, Williamson PR, Young B, et al. ADRIC: Adverse Drug Reactions In Children – a programme of research using mixed methods. *Program Grants Appl Res* [Internet]. 2014 Jun [cited 2020 Oct 30];2(3):1–184. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK262747/>

23. Cadogan C, Ryan C, Gormley G, Passmore P, Francis J, Kerse N, et al. Dispensing appropriate polypharmacy to older people in primary care: a qualitative, theory-based study of community pharmacists' perceptions and experiences. *Int J Pharm Pr*. 2015;23:32.
24. ISMP BRASIL. DESAFIO GLOBAL DE SEGURANÇA DO PACIENTE MEDICAÇÃO SEM DANOS. *Bol ISMP Bras [Internet]*. 2018 [cited 2020 Oct 30];7(1):1–8. Available from: [www.ismp-brasil.org](http://www.ismp-brasil.org)
25. Blix HS, Viktil KK, Reikvam Å, Moger TA, Hjemaas BJ, Pretsch P, et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: Results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol [Internet]*. 2004 [cited 2020 Oct 31];60:651–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15568140/>
26. Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol [Internet]*. 2000 [cited 2020 Oct 31];49(2):158–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10671911/>
27. Camargo AL, Cardoso Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions: A cohort study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol [Internet]*. 2006 Feb [cited 2020 Oct 31];62(2):143–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16395559/>
28. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med [Internet]*. 2008 Oct 1 [cited 2020 Oct 31];19(6):413–20. Available from: <http://www.ejinme.com/article/S0953620507003895/fulltext>
29. Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-Induced Kidney Injury in the Elderly. *Drugs and Aging [Internet]*. 2017 Oct 1 [cited 2020 Oct 31];34:729–41. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-017-0484-4>
30. POPOVIĆ B, ŠUTIĆ I, BAŠIĆ MARKOVIĆ N. NEPHROTOXIC DRUGS. *Acta medica Croat*. 2016;70(4–5):309–14.
31. Hamilton LA, Collins-Yoder A, Collins RE. Drug-induced liver injury. In: AACN Advanced Critical Care [Internet]. American Association of Critical Care Nurses; 2016 [cited 2020 Oct 31]. p. 430–40. Available from: <https://aacnjournals.org/aacnacconline/article-abstract/27/4/430/2132/Drug-Induced-Liver-Injury?redirectedFrom=fulltext>
32. Amelung S, Meid AD, Nafe M, Thalheimer M, Hoppe-Tichy T, Haefeli WE, et al. Association of preventable adverse drug events with inpatients' length of stay-A propensity-matched cohort study. *Int J Clin Pract [Internet]*. 2017 Oct 1 [cited 2020 Oct 31];71(10):1–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ijcp.12990>
33. Smith W. Adverse drug reactions – Allergy? Side-effect? Intolerance? *Aust Fam Physician [Internet]*. 2013 [cited 2020 Oct 31];42(1/2):12–6. Available from: [https://www.racgp.org.au/download/Documents/AFP/2013/January/February/201301\\_smith\\_william.pdf](https://www.racgp.org.au/download/Documents/AFP/2013/January/February/201301_smith_william.pdf)

34. Johnston PE, France DJ, Byrne DW, Murff HJ, Lee B, Stiles RA, et al. Assessment of adverse drug events among patients in a tertiary care medical center. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2006 Nov 15 [cited 2020 Oct 31];63(22):2218–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17090742/>
35. Mitchell S, Smith R, Waring R. The Menstrual Cycle and Drug Metabolism. *Curr Drug Metab* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2020 Oct 31];10(5):499–507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19689246/>
36. Sit DK, Perel JM, Helsel JC, Wisner KL. Changes in Antidepressant Metabolism and Dosing Across Pregnancy and Early Postpartum. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2008 Apr 15 [cited 2020 Oct 31];69(4):652–8. Available from: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10003509>
37. Ahmed NU, Smith GL, Haber G, Belcon MC. Are Women With Functional Limitations at High Risk of Underutilization of Mammography Screening? *Women's Heal Issues* [Internet]. 2009 Jan [cited 2020 Oct 31];19(1):79–87. Available from: [https://www.whijournal.com/article/S1049-3867\(08\)00136-9/fulltext](https://www.whijournal.com/article/S1049-3867(08)00136-9/fulltext)
38. Ensom MHH. Gender-Based Differences and Menstrual Cycle-Related Changes in Specific Diseases: Implications for Pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2000 May 1 [cited 2020 Oct 31];20(5):523–39. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1592/phco.20.6.523.35161>

## **CAPÍTULO 2**

**Fatores de risco para eventos adversos a medicamentos em pacientes hospitalizados: painel de especialistas**

**Risk factors for adverse drug events in hospitalized patients: expert panel**

**Factores de riesgo de eventos adversos por medicamentos en pacientes hospitalizados: panel de expertos**

**Resumo**

Os medicamentos são insumos essenciais na assistência à saúde dos indivíduos em processo de adoecimento, além disso, podem ser administrados com uma função preventiva e para fins de diagnóstico. Define-se como Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) quaisquer lesões, resultantes de cuidados adequados ou inadequados, que ocorram durante a terapia medicamentosa. Diante disso, o presente estudo apresentou um caráter exploratório-descritivo, com abordagem qualitativa, a partir da realização da técnica de grupo focal (GF). Assim, a sua finalidade foi obter informações de *experts* em serviços hospitalares, sobre fatores de risco para EAM. Por fim, os fatores de risco para EAM elencados pelos *experts* e que corroboram com os preditores já descritos na literatura foram: idade; comorbidades; insuficiência renal; insuficiência hepática; problema cardíaco; problema respiratório; paciente imunossuprimido; hospitalização prolongada; quantidade de dispositivos invasivos; polifarmácia; prescrição de anticonvulsivantes e antimicrobianos; medicamento prescrito como se necessário e prescrições ilegíveis.

**Palavras-chave:** Eventos Adversos a Medicamento; Fatores de Risco; Hospitalização.

**Abstract**

Medications are essential inputs in the health care of individuals in the process of illness, in addition, they can be administered with a preventive function and for diagnostic purposes. Adverse Drug Events (ADE) are defined as any injuries resulting from adequate or inadequate care that occur during drug therapy. Therefore, this study presented an exploratory-descriptive character, with a qualitative approach, based on the focus group (FG) technique. Thus, its purpose was to obtain information from experts in hospital services about risk factors for ADE. Finally, the risk factors for ADE listed by experts and that corroborate the predictors already described in the literature were: age; comorbidities; renal insufficiency; liver failure; heart problem; Respiratory problem; immunosuppressed patient; prolonged hospitalization; number of invasive devices; polypharmacy; prescription of anticonvulsants and antimicrobials; drug prescribed as necessary and illegible prescriptions.

**Keywords:** Adverse Drug Events; Risk factors; Hospitalization.

## Resumen

Los medicamentos son insumos esenciales en la atención de la salud de las personas en proceso de enfermedad, además, pueden administrarse con función preventiva y con fines diagnósticos. Los eventos adversos por medicamentos (EAM) se definen como cualquier lesión resultante de una atención adecuada o inadecuada que se produce durante la terapia con medicamentos. Por tanto, el presente estudio presentó un carácter exploratorio-descriptivo, con un abordaje cualitativo, basado en la técnica de grupos focales (GF). Así, su propósito fue obtener información de expertos en servicios hospitalarios sobre los factores de riesgo de EAM. Finalmente, los factores de riesgo para EAM enumerados por los expertos y que corroboran los predictores ya descritos en la literatura fueron: edad; comorbilidades; insuficiencia renal; insuficiencia hepática Problema cardíaco; Problema respiratorio; paciente inmunodeprimido; hospitalización prolongada; número de dispositivos invasivos; polifarmacia; prescripción de anticonvulsivos y antimicrobianos; medicamento recetado como prescripciones necesarias e ilegibles.

**Palabras clave:** Eventos Adversos a Drogas; Factores de riesgo; Hospitalización.

## 1. Introdução

Os medicamentos são insumos essenciais na assistência à saúde dos indivíduos em processo de adoecimento, além disso, podem ser administrados com uma função preventiva e para fins de diagnósticos. Apesar de seu esperado potencial terapêutico, os medicamentos podem levar a ocorrência de eventos indesejáveis, nesse sentido, o *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)* define como Eventos Adversos ou Experiências Adversas (EA), qualquer ocorrência médica desagradável que aconteça quando um medicamento é administrado a um paciente ou a um sujeito participante de ensaio clínico, porém não necessariamente tem relação causal com esse tratamento (CIOMS, 2021; DE SOUSA *et al.*, 2018).

No escopo dos EA, define-se como Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) quaisquer lesões, resultantes de cuidados adequados ou inadequados, que ocorram durante a terapia medicamentosa do paciente. Os EAM incluem as Reações Adversas a Medicamentos (RAM), eventos não evitáveis, e os Erros de Medicação (EM), eventos evitáveis. Desse modo, embora o CIOMS, não inclua nas suas definições, as especificações eventos evitáveis e não evitáveis, para fins do presente artigo as mesmas serão consideradas,

visto que possibilitam uma compreensão mais didática dos EAM. Assim, as RAM são uma resposta nociva não intencional, para a qual existe uma razoável possibilidade de relação causal entre o medicamento e a reação. Ademais, essas RAM podem surgir do uso do produto dentro ou fora dos termos de autorização comercial (uso *off-label*, uso indevido, abuso e erros de medicação), podendo se estender até uma exposição ocupacional (BECKER, 2015; CIOMS, 2021; COUNCIL OF EUROPE, 2005).

Já os EM estão relacionados a qualquer evento evitável, podendo levar ao uso inadequado de um medicamento, bem como causar danos ao paciente enquanto o insumo está sob seu controle ou de um profissional de saúde. Os EM são resultantes de erros no *design* das embalagens, prescrição, dispensação, distribuição ou no momento da administração. Os EM são a causa mais frequente dos eventos evitáveis, ao mesmo tempo, esses erros ocorrem principalmente naqueles pacientes com duas ou mais condições crônicas, sendo muito comum com o aumento da idade (MIRA, 2021).

A frequência dos EM, em pacientes adultos com um regime terapêutico complexo, foi estimada entre 19% e 59%, já ao se falar de reações adversas graves, um estudo brasileiro apresentou como resultado que 81,3% dessas reações culminaram em efeitos clinicamente importantes, assim, alguns dos achados foram que 9,2% das ocorrências motivaram ou prolongaram a hospitalização e 4,7% ameaçaram a vida (MIRA, 2021; MOTA; VIGO; DE SOUZA KUCHENBECKER, 2019).

Outrossim, ao se discorrer sobre EAM, no Brasil, um estudo realizado na cidade de Fortaleza, estado do Ceará, identificou uma prevalência de 8%, observando-se que tal medida foi maior entre as mulheres, na faixa etária de 50 a 64 anos, dentre as pessoas portadoras de doenças crônicas, entre os indivíduos que reportaram algum EAM ao longo da vida, bem como os sujeitos que perceberam agravamento no seu estado de saúde quando foi feito o acréscimo de medicamentos ao seu tratamento. Cabe destacar ainda que algumas das principais consequências dos EAM, são o consumo dos recursos em saúde, necessidade de outros tratamentos, hospitalização e o comprometimento da segurança do paciente (DE SOUSA *et al.*, 2018).

Por todos os aspectos citados, considerando o impacto negativo dos EAM na assistência à saúde e a necessidade de melhor compreensão da temática, sobretudo no exercício diário do processo de cuidar, o presente artigo teve como objetivo obter os fatores de risco para EAM em pacientes hospitalizados, por meio da opinião de especialistas, a partir de suas vivências práticas em instituições hospitalares. Por fim, os fatores de risco suscitados no grupo de *experts* foram confrontados com os já descritos na literatura, com a finalidade principal de ser averiguar as convergências e as divergências entre teoria e prática.

## 2. Métodos

O presente estudo se iniciou com a realização de uma *Overview* de Revisões Sistemáticas, a qual teve por finalidade o levantamento de fatores de risco para EAM em pacientes hospitalizados (GOMES *et al.*, 2021). Portanto, almeja-se que tais fatores de risco sirvam como base para a construção de um Escore de Risco Farmacoterapêutico para EAM em pacientes hospitalizados. Diante do exposto, esta pesquisa nasceu da inquietação dos pesquisadores e da necessidade de uma discussão acerca de fatores de risco para EAM ligados a *práxis* nos serviços de saúde hospitalares, de maneira que houvesse um confronto entre teoria e prática, antes da estruturação do instrumento planejado.

Tratou-se de um estudo exploratório-descritivo, de abordagem qualitativa, a partir da realização da técnica de grupo focal (GF). Assim, a sua finalidade foi obter informações de *experts* em serviços hospitalares, sobre fatores de risco para EAM. Nesse sentido, o GF foi aplicado por ser um método que possibilita a discussão participativa, valorizando a interação, a troca de experiências, conhecimentos e opiniões. Outrossim, fomenta o protagonismo dos participantes, à medida que a interlocução entre os atores acontece para obtenção dos resultados (KINALSKI *et al.*, 2017).

Para a execução do GF, utilizou-se como referência os trabalhos de Kinalski e colaboradores (2017) e Souza e colaboradores (2019), procedendo-se com a adequação da metodologia a realidade vivenciada. Dessa forma, as etapas executadas foram: planejamento e montagem, sessões grupais e análise dos dados. Na etapa de planejamento foram definidos: o número de participantes, o número de encontros, a plataforma de realização do GF, o tempo de duração das sessões, os moderadores, os observadores e o roteiro para o desenvolvimento das sessões grupais.

Em vista disso, participaram do GF seis *experts* em assistência à saúde em serviços hospitalares, os quais atenderam aos seguintes critérios de inclusão: eram profissionais da área de Enfermagem, Farmácia e Medicina, bem como apresentavam experiência em serviços hospitalares. Ressalta-se que além dos *experts*, houve um moderador, responsável por facilitar a sessão de GF, e um observador, que apoiou o moderador na execução do GF, porém também não emitiu opinião. Os seis especialistas foram convidados com base na experiência prática em serviços hospitalares, ressaltando-se que os seis *experts* foram convidados e houve 100% de aceitação e participação no grupo focal.

Quanto ao número de sessões grupais, um único encontro foi necessário em virtude da saturação das opiniões emanadas no GF. O tempo de duração da sessão foi de aproximadamente 90 minutos, pois assim se evitou o prejuízo na qualidade, considerando o cansaço dos participantes. Por fim, a plataforma para a realização dos encontros,

considerando a atual pandemia de COVID-19, foi o Google Meet. Ademais, de acordo com Souza e colaboradores (2019), o roteiro que norteou a realização do GF possuía poucas perguntas, o que possibilitou a manifestação de todos os participantes, além disso, o mesmo flexibilizou a condução do grupo, entretanto sem a perda de tópicos importantes. A sessão procedeu conforme o seguinte roteiro, adaptado de Kinalski e colaboradores (2017):

1. Abertura da sessão: Realizou-se o acolhimento dos *experts* e posteriormente se agradeceu a participação no GF;
2. Esclarecimentos sobre a discussão participativa: Explicou-se a dinâmica do GF, solicitando-se que se evitasse utilizar o aparelho celular, durante a ocorrência da vivência, evitando-se distrações e conversas paralelas. Na transcrição das falas a identificação do participantes foi pelo nome da categoria profissional seguido de algarismos arábicos crescentes e de acordo com o número de presentes em cada profissão, exemplo: (Farmacêutico 2), (Enfermeiro 1).
3. Discussão participativa: Foram três perguntas estruturadas para o momento. Primeira Pergunta - O que vocês entendem por Eventos Adversos a Medicamentos? Segunda Pergunta – É possível prevenir/evitar um EAM? Terceira Pergunta – Quais os fatores de risco vocês apontariam para a ocorrência de EAM?
4. Síntese dos dados: As principais ideias suscitadas no GF foram retomadas e validadas;
5. Encerramento da sessão: Agradeceu-se o empenho de todos na discussão.

Por fim, a análise do conteúdo obtido no GF, seguiu a proposta operativa de Minayo (2014), mediante a realização de um momento interpretativo dividido em: ordenação e classificação dos dados. Na ordenação, houve a transcrição das falas, de maneira a criar um mapa horizontal dos dados obtidos. Já na classificação dos dados, houve uma leitura exaustiva e horizontal dos discursos, identificando-se estruturas de relevância e ideias centrais. Ainda na classificação, realizou-se uma leitura transversal dos dados que permitiu um recorte nas falas em unidades de sentido, agrupadas por afinidades temáticas e que se apresentaram ao grupo como relevantes e representativas. Ao final dessa análise foram confrontados os dados obtidos com a realização do GF e os pressupostos teóricos envolvendo o tema, quanto as convergências e divergências entre a teoria e a prática.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em pesquisa por meio do parecer: 3.931.300 (CAAE: 20875119.5.0000.5196).

### 3. Resultados e discussão

O tratamento dos dados se deu através da divisão em três classes temáticas, as quais estão intrinsecamente interligadas as perguntas disparadoras do grupo focal, a saber: “Definição de eventos adversos a medicamentos sob a ótica da prática hospitalar”; “Eventos adversos a medicamentos são passíveis de prevenção?” e “Fatores de risco para eventos adversos a medicamentos na prática hospitalar”. Por fim, ressalta-se que o grupo focal durou aproximadamente 90 minutos e somente em um encontro se saturou do conteúdo necessário para o presente trabalho.

#### 3.1. Definição de eventos adversos a medicamentos sob a ótica da prática hospitalar

Ao se explorar a definição de eventos adversos a medicamentos, o que se percebe é a falta de um consenso na literatura. Nesse sentido, a definição empregada no presente artigo e que serviu de parâmetro para avaliar as falas dos *experts* foi a expressa pela National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) dos Estados Unidos e pelo Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care (SP-SQS) da Europa (BECKER, 2015; COUNCIL OF EUROPE, 2005).

Diante do exposto, os eventos adversos a medicamentos agrupam os erros de medicação (eventos evitáveis) e as reações adversas a medicamentos (eventos não evitáveis). Assim, os erros de medicação, são provenientes de uma falha, ocorrem em qualquer estágio no processo de utilização dos medicamentos e estão relacionados à prática profissional, produtos de saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, comunicação de pedidos, rotulagem de produtos, embalagem e nomenclatura, composição, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e uso. Já as reações adversas a medicamentos ocorrem durante o uso apropriado dos medicamentos ou até mesmo fora das autorizações comerciais, ademais, diferentemente dos erros de medicação, não são previsíveis (BECKER, 2015; CIOMS, 2021; COUNCIL OF EUROPE, 2005; IFTIKHAR *et al.*, 2018; NCC MERP, 2021).

Para além das definições já amplamente difundidas na literatura, reitera-se que os discursos foram analisados à luz do *COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES* (CIOMS). Sabe-se que tal conselho desde o seu princípio já publicou mais de dez relatórios, versando sobre diversos pontos na área da Farmacovigilância e em março de 2021, publicou um Glossário Cumulativo de Farmacovigilância, compilando as definições dos seus relatórios. Assim, a necessidade de se utilizar como arcabouço teórico um material mais recente, foi exatamente possibilitar uma melhor compreensão dos

fenômenos que envolvem os eventos adversos, rompendo com as limitações das definições tradicionais e ampliando o entendimento sobre a temática em discussão.

Remetendo-se as opiniões emanadas no grupo focal, verificou-se que os especialistas apresentaram uma percepção da definição dos eventos adversos a medicamentos que corrobora com os aspectos teóricos apontados acima. Ademais, as ideias explicitadas convergiram para um ponto comum, de que os eventos adversos a medicamentos são danosos para os pacientes. Entretanto, é interessante perceber que em um primeiro momento os *experts* compartilharam da apreciação dos eventos adversos a medicamentos de maneira reduzida as reações adversas, destacando as reações esperadas como àquelas já descritas nas bulas dos medicamentos, por exemplo, e como incomuns/não esperadas as que são novas para aquele medicamento.

*“Eu entendo por Evento Adverso, um evento indesejado, não esperado ou até esperado, em relação àquela medicação e que traz repercussões negativas para aquele paciente, muitas vezes o evento adverso ele é um evento adverso incomum pra aquele indivíduo, ou pra aquela medicação ou pra aquele perfil de paciente, outras vezes, é um evento adverso que embora denote um lado negativo do efeito daquela medicação, é um evento adverso esperado, ou seja, é um evento adverso comum aquela medicação ou ao perfil do doente que está usando a medicação”* (Médico 1).

*“É um evento digamos danoso ao paciente, causado por um medicamento e vale ressaltar que, pelo menos eu associo a doses usuais, não é porque fez uma sobredose ou algo do tipo”* (Farmacêutico 2).

*“Eu vejo como uma resposta indesejada, que de qualquer forma é algo que a gente sabe que pode acontecer, é não intencional, mas de qualquer forma causa um dano, vem a ser prejudicial ao paciente, que já vem escrito na própria bula das medicações”* (Enfermeiro 2).

Um detalhe importante e que ficou evidente nas falas dos *experts*, foi a associação das RAM a doses comumente utilizadas, porém como já explicitado ao longo do presente artigo o Glossário Cumulativo de Farmacovigilância, recentemente ampliou esse conceito considerando também os danos decorrentes do uso não apropriado e fora das autorizações comerciais (CIOMS, 2021). Além disso, apesar da redução inicial da conceituação dos eventos adversos a medicamentos, os especialistas aprofundaram a reflexão do conceito, atingindo o consenso de que os EAM vão além das RAM. Assim, os eventos adversos podem decorrer também dos erros e falhas intrinsecamente ligados a prática profissional na cadeia de utilização dos medicamentos.

*“O evento adverso vai além da própria reação, então se formos pensar em um desvio da qualidade, um próprio erro de medicação ou uma própria*

*interação medicamentosa, são um evento adverso. A ideia do evento adverso não necessariamente é só uma reação” (Farmacêutico 1).*

*“Outra coisa também que é bem comum, é o manejo, o manuseio, por exemplo, tem algum medicamento que deve ser administrado de maneira lenta, aí, as vezes, as pessoas, na correria de plantão administram numa velocidade maior, acaba o paciente tendo uma síncope, tendo alguma alteração, então eu acredito que essas coisas estão intimamente ligadas e fazem parte dos eventos adversos” (Enfermeiro 1).*

*“Se o farmacêutico, que de modo geral é quem tá lá pra fazer esse fracionamento das cápsulas, em pequenas doses, em pequenos frascos, ou só mesmo separar as quantidades pra antes da dispensação, se ele perceber, uma oxidação no produto, isso é um desvio da qualidade, e o próprio desvio da qualidade pode sim ser considerado um evento adverso” (Farmacêutico 1).*

Outro fato significativo e que merece ser destacado diz respeito ao uso *off-label* e a exposição ocupacional, como fatores relacionados ao desenvolvimento de RAM e que foram expostos pelos especialistas. Essas ideias emergiram no grupo e têm uma correlação importante com o surgimento das RAM da definição do CIOMS (2021), evidenciando uma concepção ampliada da conceituação. Além do mais, os discursos abaixo reforçam a compreensão dos EAM como sendo o agrupamento das RAM e EM, assim a hierarquização das ideias no grupo, até chegar a esse nível de complexidade e entendimento, sugere o quanto a interlocução entre a teoria e a prática, possibilitam um nível de maturidade e melhor compreensão dos pressupostos teóricos sobre o tema.

*“A ideia do evento adverso não necessariamente é só uma reação, a gente pode estar falando dos próprios erros de medicação, o uso off label de algum medicamento que talvez ali não esteja dentro do esperado necessariamente, mas está dentro...pode causar um dano indesejável” (Farmacêutico 1).*

*“Em um dado momento em que acontece o fracionamento da hidroxiureia, por exemplo, então isso vai ser feito em capela de fluxo laminar, por toda a possibilidade de contaminação e tudo mais, se a gente for pensar no evento adverso ele pode acontecer, pode ser observado até mesmo nesse momento de fracionamento” (Farmacêutico 1).*

Diante de todos os aspectos que foram abordados pelos *experts* ficou evidente a compreensão do grupo quanto a definição dos EAM, sobretudo ao se considerar as conceituações recentemente divulgadas na literatura. Dessa forma, aumentando-se o nível de complexidade sobre a compreensão da temática, o próximo tópico da discussão participativa foi a obtenção da percepção dos especialistas quanto a possibilidade de prevenção dos EAM.

## Eventos adversos a medicamentos são passíveis de prevenção?

A segurança do paciente tem como finalidade a prevenção de erros e efeitos adversos aos pacientes associados aos cuidados de saúde. Nesse sentido, a mesma é essencial para a prestação dos serviços de saúde com qualidade, visto que se almeja uma melhoria contínua dos processos tendo como base o aprendizado com os erros. A Organização Mundial da Saúde afirma que os EM são a principal causa de lesões e danos evitáveis nos sistemas de saúde, estimando-se um custo de US\$ 42 bilhões anualmente (WHO, 2019).

Considerando que os EAM oneram e apresentam um impacto negativo aos sistemas de saúde, várias organizações tem se dedicado a compreender a temática da segurança do paciente, buscando-se formas de reduzir ou mitigar os danos relacionados ao uso dos medicamentos. Para tanto, merecem destaque a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP) dos Estados Unidos, com filiais no Brasil, Canadá e Espanha. Além desses, no Brasil tem-se o Ministério da Saúde, que desenvolve suas ações para segurança do paciente alinhadas com as seis metas da OMS e também o Instituto Brasileiro para Segurança do Paciente (IBSP), que atua na produção de conteúdo e educação para organizações e profissionais de saúde (BRASIL, 2018; IBSP, 2021; ISMP BRASIL, 2021; WHO, 2019).

Diante do exposto, parece ser consenso na literatura que os EAM podem ser preveníveis, sobretudo ao se considerar a importância global das ações voltadas para a segurança do paciente. Outrossim, alguns estudos já definem os EAM como sendo a união dos EM, considerados como eventos evitáveis, e as RAM, consideradas como eventos não evitáveis. Dessa maneira, a própria definição dos EAM, apresenta embutida em seu conceito o caráter evitável dos Erros de Medicação (BECKER, 2015; COUNCIL OF EUROPE, 2005; IFTIKHAR *et al.*, 2018). Por todos os aspectos citados, o que se verificou foi uma sinergia entre a opinião dos *experts* e os dados sobre evitabilidade apresentados na literatura, como se observa a seguir:

*“Reforçando um pouco mais a ideia bem mais ampla do conceito do evento adverso, se formos pensar, por exemplo, num erro de medicação relacionado ao tempo de infusão, que pode ser considerado um evento adverso, se eu já conheço que aquela ação pode causar aquele dano, pode ser prejudicial, eu posso traçar estratégias pra que a equipe de enfermagem, que de modo geral é quem está relacionada a administração daquele produto, possa saber previamente qual é o tempo de infusão mais adequado e realizar o procedimento da forma mais adequada” (Farmacêutico 1).*

*“Uma vez, bem realizado o protocolo pós raquianestesia, tudo ser prescrito devidamente e administrado também, já diminui o risco, a possibilidade de,*

*por exemplo, uma gestante, que foi pra uma cesárea, uma puérpera, de ter uma cefaleia pós raque, então eu acredito que sim, minha resposta também é sim, que pode ser evitado” (Enfermeiro 1).*

*“Tentar evitar o evento adverso é mandatório na administração da medicação e na orientação, mas do que evitar o evento adverso, acho que a gente precisa minimizar o dano do evento adverso, porque que algumas drogas tem eventos adversos comuns e muitas vezes como efeitos de classe. Por exemplo, o ibrutinib, que é uma medicação que a gente usa pra leucemia linfóide crônica, e que pela própria dificuldade de conseguir a medicação e pela gravidade da doença, a gente não tem muitas opções no Brasil de mudança de terapêutica, entendeu...então a gente sabe que a diarreia, por exemplo, é um evento adverso muito comum, é um efeito da medicação adverso muito comum, mas se a gente consegue minimizar o dano, porque o paciente foi devidamente orientado em relação a esse efeito colateral, ele tomou as medidas e não só do ponto de vista orgânico, mas do ponto de vista psicológico mesmo, dele saber o que esperar e saber lidar com aquilo que ele estava esperando” (Médico 1).*

*“Segurança na administração, segurança na prescrição, já existem vários protocolos que ajudam, porque o erro quando ocorre, por exemplo, é direcionando a erros de medicação, são uma série de fatores, então já existe vários protocolos com várias barreiras pra tentar evitar em várias etapas do processo, desde a prescrição até a administração do medicamento pra que eles não cheguem a ocorrer, eles não cheguem a lesionar o paciente, então, essa seria uma forma, esses protocolos, essas recomendações, seriam formas de evitar, eventos adversos” (Farmacêutico 2).*

Interessante perceber que, os especialistas demonstraram consenso quanto a prevenção dos EAM, além disso, o que se compreende dos discursos é que há um enfoque nos EM como preveníveis, porém o grupo aprofunda a discussão abordando a mitigação de EAM que são esperados, sobretudo, ao se considerar as RAM já descritas, fato apontado pelo Médico 1. Cabe destacar ainda, que a percepção do erro, como algo que pode ser interceptado e mitigado, demonstra o real entendimento do que vem a ser a segurança do paciente e corrobora inclusive com uma afirmação exposta pela OMS a qual diz que esperar um desempenho perfeito de seres humanos que exercem sua prática em ambientes complexos e com um nível elevado de estresse, não é realista. Assim, os seres humanos são protegidos de cometer erros, quando inseridos em ambientes bem projetados e a prova de erros (WHO, 2019).

Por fim, os achados do presente estudo apontam para a importância de se conhecer os fatores de risco para EAM, uma vez que, ao se reconhecer que têm preditores ou fatores

de risco, os quais direcionam para ocorrência de um EAM, existe a possibilidade de se interceptar, mitigar e até evitar que tais eventos aconteçam. Para tanto, o próximo tópico, aprofunda a discussão na perspectiva da prática hospitalar dos *experts*, convergindo para os preditores de EAM observados e vivenciados na *práxis* diária dos especialistas.

### 3.2. Fatores de risco para eventos adversos a medicamentos na prática hospitalar

Esse é um tópico de grande relevância, porque expõe a partir da prática vivenciada pelos *experts* os fatores de risco para EAM. Frente a isso, é importante ressaltar que para a análise dos discursos foi utilizado a *Overview* de Revisões Sistemáticas, da autora principal do presente artigo, bem como todos os estudos de revisão sistemática e metanálises que compuseram os artigos selecionados pela *overview* (GOMES *et al.*, 2021).

Os fatores de risco para EAM elencados pelos especialistas foram didaticamente separados em três pilares, preditores para EAM relacionados ao paciente, a hospitalização e a prescrição. Os fatores de risco relacionados ao paciente, foram: idade; comorbidades; insuficiência renal; insuficiência hepática; problema cardíaco; problema respiratório; paciente imunossuprimido e alergia medicamentosa. Os preditores relacionados a hospitalização, foram: hospitalização prolongada e quantidade de dispositivos invasivos. Por fim, os fatores de risco relacionados a prescrição, foram: polifarmácia; prescrição de anticonvulsivantes e antimicrobianos; medicamento prescrito como se necessário e prescrições ilegíveis. Nos discursos emanaram como dois fatores de risco os erros de medicação: erro de via de administração e erro transfusional.

A idade foi citada pelos *experts* como um fator de risco para EAM, destacando-se nos discursos os extremos das idades, como os bebês e os idosos, conforme se observa abaixo:

*“A questão da idade avançada, pra mim isso é um fator de risco”* (Enfermeiro 2).

*“A questão da idade, como eu estou num hospital com perfil pediátrico, eu vejo também muito isso, por exemplo, um bebê prematuro, dependendo da idade gestacional, da prematuridade, isso pode ser pior ou não, porque, digamos assim, com 25 semanas já deveria ter amadurecido tal sistema, então vamos dizer, o sistema renal não amadureceu completamente, então tem essas faixas, vai tendo as faixas etárias, vai tendo as variações, e aí também seria os extremos da vida os prematuros, digamos assim, os recém-nascidos, e os idosos porque na verdade eles estão perdendo função. É essa questão de que eu tinha falado dos órgãos responsáveis pelo metabolismo e excreção de medicamentos, dei o exemplo de bebês prematuros, que esses órgãos e sistemas não estão totalmente amadurecidos ainda, então eles*

*correm o risco de sofrer algum evento por causa disso e aí o extremo dos idosos, porque o bebê, ele ainda não amadureceu porque ele ainda está em desenvolvimento, mas o idoso já desenvolveu e já tá perdendo a função desses órgãos, então vai mudar a taxa de distribuição, todas as questões, de farmacodinâmica, farmacocinética, vai mudar a resposta “ (Farmacêutico 2).  
 “Eu acredito que de modo geral as comorbidades, a idade, eu acho que resumiria de fato” (Enfermeiro 1).*

Diante do exposto, a *Overview* de Revisões Sistemáticas, realizada pelo mesmo grupo de pesquisa do presente artigo, constatou que sete revisões sistemáticas e uma meta-análise concordaram que a idade é um fator de risco para EAM, o que corrobora com as opiniões dos *experts*. Nos referidos estudos, ficou evidente que a idade avançada é um preditor para EAM, variando de 53 a  $\geq 84$ , entretanto houveram estudos que não delimitaram a faixa etária, fazendo menção apenas ao aumento da idade como um fator de risco (ALHAWASSI *et al.*, 2014; ALSHAKRAH; STEINKE; LEWIS, 2019; BOEKER *et al.*, 2015; FALCONER; BARRAS; COTTRELL, 2018; GOMES *et al.*, 2021; KRÄHENBÜHL-MELCHER *et al.*, 2007; MUDIGUBBA *et al.*, 2018; SAEDDER *et al.*, 2015; SUGGETT; MARRIOTT, 2016).

Comorbidade foi um outro fator de risco para EAM citado pelos especialistas, além disso, ao longo dos discursos se verificou a especificação de algumas comorbidades, como insuficiência renal, insuficiência hepática, problema cardíaco, problema respiratório e paciente imunossuprimido, conforme segue abaixo:

*“Comorbidades pra mim chega a ser um fator de risco em relação a EAM” (Enfermeiro 2).*

*“A parte de comorbidades acho que junta tudo de história prévia, de alergia, de já ter tido alguma reação adversa, algum evento adverso com aquele medicamento anteriormente” (Médico 2).*

*“Eu acredito que de modo geral as comorbidades, a idade, eu acho que resumiria de fato” (Enfermeiro 1).*

*“Eu destacaria os órgãos que são responsáveis pelo metabolismo e excreção de medicamentos, principalmente função renal e função hepática” (Farmacêutico 2).*

*“Um paciente nefropata, se o paciente já tem um comprometimento relacionado ao seu sistema renal, ele tende a ter maiores possibilidades de complicações relacionadas ao uso daquele medicamento e isso associado a uma complicação de saúde que ele já tem. Um paciente hepatopata, digamos assim, ela também tende a ter mais complicações, exatamente pelo fato de boa parte dos medicamentos terem que passar por todo o sistema hepático, então se formos pontuar, talvez, complicações mais importantes, eu diria, pacientes nefropatas, um paciente hepatopata, um paciente que tem um problema cardíaco, um paciente imunossuprimido, um paciente com*

*problema respiratório, de modo geral, pela própria complicação em si e aí logicamente pelos danos que alguns medicamentos podem causar durante o uso, alguns pacientes tendem a ter mais problemas relacionados a isso”* (Farmacêutico 1).

Frente ao explicitado, seis revisões sistemáticas incluídas na *Overview* estabeleceram uma relação positiva entre as comorbidades e os EAM, fato que concorda com as opiniões dos *experts*. De tal modo, ao se especificar as comorbidades o que se verificou foi que, de maneira semelhante aos dados obtidos no grupo focal, alteração de função renal, alteração de função hepática e problemas cardíacos também foram expostos nesses estudos de revisão como preditores para EAM (ALHAWASSI *et al.*, 2014; ALSHAKRAH; STEINKE; LEWIS, 2019; FALCONER; BARRAS; COTTRELL, 2018; GOMES *et al.*, 2021; MUDIGUBBA *et al.*, 2018; SAEDDER *et al.*, 2015; SUGGETT; MARRIOTT, 2016). Destaca-se que problemas respiratórios e paciente imunossuprimido não foram fatores de risco observados na *Overview*, entretanto um estudo brasileiro, desenvolvido com a finalidade de se construir um instrumento de estratificação de risco para acompanhamento farmacêutico, inseriu tais fatores no escore construído (MARTINBIANCHO *et al.*, 2011).

Ao se falar sobre alergia medicamentosa, três revisões sistemáticas incluídas na *Overview* sugeriram uma relação entre os EAM e as alergias (ALSHAKRAH; STEINKE; LEWIS, 2019; GOMES *et al.*, 2021; MUDIGUBBA *et al.*, 2018; SUGGETT; MARRIOTT, 2016). Apesar disso, essa associação ainda é controversa, pois além de ser resumido o número de estudos que incluiu o respectivo fator como sendo de risco, um desses artigos, apresentou uma porcentagem de 2,6% fazendo uma associação negativa com EAM (SUGGETT; MARRIOTT, 2016). Nesse sentido, mesmo não sendo observado um consenso na literatura, os *experts* citaram as alergias como fatores de risco para EAM:

*“Eu acho que alergia medicamentosa, também seria um ponto, inclusive, no processo, tanto paciente, como processo institucional, porque tem locais que administram algum medicamento, se quer perguntam: - Você tem alergia a algum medicamento? Então, eu acho que essa parte ela abrange tanto a parte institucional quanto a do próprio paciente”* (Enfermeiro 01).

*“A parte de comorbidades acho que junta tudo de história prévia, de alergia, de já ter tido alguma reação adversa, algum evento adverso com aquele medicamento anteriormente”* (Médico 2).

Partindo-se para os fatores de risco relacionados a hospitalização, a quantidade de dispositivos invasivos foi explicitada nas falas dos especialistas como preditora para EAM, porém a *Overview* não a incluiu como sendo um fator de risco (GOMES *et al.*, 2021). Ademais, segundo as informações colhidas com os *experts*, o número de dispositivos invasivos, parece contribuir para as infecções e essas, devido as suas várias necessidades de intervenções,

podem cooperar para o surgimento de EAM. Outrossim, o estudo de Martinbiancho e colaboradores (2011), que é uma referência para estratificação de risco farmacoterapêutico, não abordou diretamente a quantidade de dispositivos invasivos, mas o instrumento estruturado, incluiu, por exemplo, o número de medicamentos endovenosos e as sondas utilizadas no suporte nutricional, o que pode sugerir uma possível associação entre o número de acessos/sondas, as infecções e os EAM.

*“A quantidade de acesso venoso ou a possibilidade de acesso venoso a algo relacionado ao paciente é importante, então, paciente está utilizando medicamento somente por via oral, paciente está com uma sonda nasogástrica também, paciente está com um acesso venoso, que tipo de acesso venoso é que esse paciente está utilizando, talvez traria uma maior possibilidade de outras vias de infecção, talvez traria a possibilidade de até mesmo complicar um pouco mais o problema dele e retomar a uma situação que não necessariamente é a que ele está internado”* (Farmacêutico 1).

*“A gente fica monitorando os acessos, tudo que é porta de entrada, que pode vir a causar no paciente e a gente fica monitorando mesmo e o que é comum é ver os paciente adquirindo as infecções e chegando muitas vezes até ao óbito devido elas, muitas vezes não é nem pela causa primária do que ele entrou, por aquela comorbidade que ele já tinha, pela doença prévia, é pela infecção que prevaleceu ali, que pegou naquele momento, por uma bactéria multirresistente, que terminou levando ele a complicar o quadro e ir a óbito, infelizmente”* (Enfermeiro 2).

De maneira semelhante, o tempo prolongado de hospitalização, foi referenciado por um especialista como sendo um preditor para EAM. Interessante perceber que na Overview quatro revisões expuseram que o tempo de internamento apresentava uma relação positiva com os EAM, porém apenas um dos estudos quantificou esse número de dias, afirmando ser  $\geq 12$  dias (ALSHAKRAH; STEINKE; LEWIS, 2019; FALCONER; BARRAS; COTTRELL, 2018; GOMES *et al.*, 2021; MUDIGUBBA *et al.*, 2018; SUGGETT; MARRIOTT, 2016). Apesar do *expert* ter apontado o tempo de internamento como um fator de risco, no discurso ficou evidente a associação entre a prolongação da hospitalização e o surgimento de infecção. Assim, quanto mais tempo o paciente fica internado, maior é a possibilidade de ter uma infecção e a partir daí um EAM, segundo o relato colhido:

*“Hospitalização prolongada, também gera um fator de risco, dependendo da situação de causar mais eventos, inclusive a própria infecção pra os pacientes, eu acredito que a medida que o período vai se passando, vai se dando mais oportunidade desses eventos vir a acontecer”* (Enfermeiro 2).

Ao se discutir os fatores de risco relacionados a prescrição, a polifarmácia foi definida pelos *experts* como um preditor para EAM. De igual modo, oito revisões sistemáticas e uma

meta-análise incluídas na *Overview*, descreveram uma relação positiva entre o número de medicamentos prescritos e o desenvolvimento de EAM. Nesses estudos, o número de medicamentos variou de 3 a  $\geq 10$ , porém houveram estudos que não apresentaram uma quantificação, esboçando apenas o aumento do número de medicamentos prescritos como sendo um risco para EAM (ALHAWASSI *et al.*, 2014; ALSHAKRAH; STEINKE; LEWIS, 2019; ANDRADE *et al.*, 2017; BOEKER *et al.*, 2015; FALCONER; BARRAS; COTTRELL, 2018; GOMES *et al.*, 2021; KRÄHENBÜHL-MELCHER *et al.*, 2007; MUDIGUBBA *et al.*, 2018; SAEDDER *et al.*, 2015; SUGGETT; MARRIOTT, 2016).

*“Pessoas que fazem uso da polifarmácia, elas tem um risco bem maior, pode ser considerado como fator de risco e eu acredito que é um fator bem forte, essa questão da polifarmácia”* (Enfermeiro 1).

*“Na farmácia clínica, a gente via muito e monitorava a questão da polifarmácia, polifarmácia seria assim a grande quantidade de medicamentos prescritos e aí o risco de interação, dependendo da classe dos medicamentos também, se o paciente está com droga vasoativa. A gente monitorava muito questão de fenitoína, anticonvulsivantes, antibioticoterapia, assim, algumas classes que a gente já sabe, já são conhecidas, mas eu queria também falar das prescrições longas, quando a gente abria, que já via assim, dez itens ou mais na prescrição, a gente já se preocupava bastante em está vendo várias coisas, interação e tudo mais”* (Farmacêutico 2).

É importante destacar da última fala acima, que o profissional expôs duas classes de medicamentos, conhecidas por desencadearem EAM e, portanto, sujeitas a uma maior atenção, a saber anticonvulsivantes e antimicrobianos. Essa citação corrobora com os achados dos estudos incluídos na *Overview* que expuseram os antiepiléticos e os antimicrobianos como classes de risco para EAM (ALGHAMDI *et al.*, 2019; ALHAWASSI *et al.*, 2014; ALSHAKRAH; STEINKE; LEWIS, 2019; BOEKER *et al.*, 2015; GOMES *et al.*, 2021; KRÄHENBÜHL-MELCHER *et al.*, 2007; SAEDDER *et al.*, 2014; SUGGETT; MARRIOTT, 2016).

O medicamento prescrito como “se necessário” foi apontado por um especialista como sendo um fator de risco para EAM, pois, numa análise de prescrição, por exemplo, pode-se incorrer no equívoco da não consideração do item, o que pode limitar a análise e até tornar a mesma imprecisa. Porém, o estudo de Martinbiancho e colaboradores (2011), aponta uma solução para esse impasse, visto que expõe no seu escore que os medicamentos prescritos como se necessário precisam ser considerados na análise da prescrição para estratificação do risco farmacoterapêutico, com exceção da dipirona, do paracetamol e da metoclopramida. Cabe destacar, que o medicamento se necessário não foi incluído como fator de risco na *Overview* (GOMES *et al.*, 2021).

*“Nessa barreira de tentar identificar algum evento adverso ou até mesmo tentar barrar um evento adverso a questão relacionada à quando o item está prescrito como se necessário, então ele está na prescrição, ele está lá, porque conhecendo a situação clínica do paciente possivelmente ele vai utilizar e se for necessário aquele item ou vai ser aprazado ou vai abrir um horário pra ele, enfim, mas pra agilizar a rotina ele já se encontra na prescrição, como se necessário. Isso é uma prática comum, mas talvez esse se necessário, possa gerar um dúvida ou até mesmo, esse item se necessário, eu considero ele no momento em que eu vou fazer uma listagem lá de interações medicamentosas, possíveis interações, mais ele não está sendo utilizado, mas ele pode ser utilizado em algum momento, então eu vou está avaliando aquele paciente, com uma certa frequência, a ponto de identificar aquele medicamento que está prescrito naquele momento como se necessário, então é algo que talvez possa ser interessante de pontuar relacionado a temática” (Farmacêutico 1).*

Por fim, três fatores relacionados a Erros de Medicação, foram citados e considerados como de risco para EAM no grupo de *experts*, a saber: prescrição ilegível, erro de via de administração e erro transfusional. Para tanto, destaca-se que os referidos fatores não apareceram na *Overview* e nem tampouco serão aqui discutidos, visto que o escore de risco farmacoterapêutico que se almeja construir a partir dos achados da *Overview* e do presente artigo, deverá incluir fatores de risco relacionados ao paciente (GOMES *et al.*, 2021). Assim, não se objetiva com o escore que será estruturado se estratificar o risco para EAM, a partir de Erros de Medicação, os quais como já foi bem explanado no tópico anterior podem ser mitigados, interceptados e prevenidos. Além do mais, por definição os Erros de Medicação são considerados como um dos componentes dos EAM, então não seria razoável considerar o EM como um fator de risco de si próprio.

Como se observa, a escolha da técnica de Grupo Focal foi muito produtiva, uma vez que contribuiu para obtenção de elementos vivenciados na prática hospitalar. Dessa maneira o GF, permitiu uma discussão participativa com a interação de ideias, favorecendo a construção de conhecimentos e as intersubjetividades (SOUZA *et al.*, 2019). Além do mais a aplicação da técnica teve a vantagem de ampliar a compreensão sobre os fatores de risco para EAM, vivenciados na prática cotidiana pelos *experts* e que serão utilizados como preditores no Escore de Risco Farmacoterapêutico para EAM que será construído.

Enfim, é indubitável a carência na literatura de estudos que exponham uma visão mais prática dos eventos adversos a medicamentos e sobretudo envolvendo percepções de profissionais sobre a temática. Apesar da relevância da pesquisa, algumas limitações precisam ser apontadas, como: risco de viés já que o estudo foi realizado dentro do mesmo grupo de pesquisa da autora principal da *Overview* de Revisões Sistemáticas, a qual serviu

como um dos comparadores para os fatores de risco obtidos no GF; realização de apenas um encontro de GF, mesmo tendo ocorrido a saturação dos discursos numa única reunião; impossibilidade de encontro presencial devido a pandemia de Covid-19, podendo o ambiente virtual ter gerado desconforto e acanhamento no momento de exposição dos discursos; limitação a apenas três categorias profissionais participantes e interferências na análise dos discursos, provenientes do fator tempo.

#### 4. Conclusão

Os Eventos Adversos a Medicamentos, foram compreendidos em um primeiro momento de maneira reduzida as RAM, porém posteriormente ocorreu um aprofundamento e uma ampliação dentro dos atuais pressupostos teóricos da temática, assim, ao final os EAM foram considerados como o agrupamento das Reações Adversas a Medicamentos e dos Erros de Medicação. Além disso, as ideias explicitadas convergiram para um ponto comum, de que os EAM são danosos para os pacientes.

Frente a natureza prejudicial dos EAM, os especialistas demonstraram consenso quanto a prevenção desses eventos, além disso, o que se compreendeu dos discursos foi que houve um enfoque nos EM como preveníveis, porém o grupo aprofundou a discussão abordando a mitigação de EAM que são esperados, sobretudo, ao se considerar as RAM já descritas. Cabe destacar ainda, que houve uma percepção do erro, como algo que pode ser interceptado e mitigado, demonstrando o real entendimento do que vem a ser a segurança do paciente.

Em suma, os fatores de risco para EAM elencados pelos especialistas foram didaticamente separados em três pilares, preditores para EAM relacionados ao paciente, a hospitalização e a prescrição. Os fatores de risco relacionados ao paciente, foram: idade; comorbidades; insuficiência renal; insuficiência hepática; problema cardíaco; problema respiratório; paciente imunossuprimido e alergia medicamentosa. Os preditores relacionados a hospitalização, foram: hospitalização prolongada e quantidade de dispositivos invasivos. Por fim, os fatores de risco relacionados a prescrição, foram: polifarmácia; prescrição de anticonvulsivantes e antimicrobianos; medicamento prescrito como se necessário e prescrições ilegíveis. Nos discursos emanaram como fatores de risco os erros de medicação: erro de via de administração e erro transfusional.

Por fim, o que se verificou foi que de maneira geral houve uma concordância entre os fatores de risco para EAM propostos pelos *experts* e os preditores já descritos na literatura. Assim, como foi possível fazer um comparativo entre teoria e prática, o que se almeja é que tais resultados contribuam para a criação de um instrumento de escore de risco

farmacoterapêutico, aplicável na prática, além de poder ser utilizado por várias categorias profissionais para estratificar risco para EAM.

### Referências:

- ALGHAMDI, Anwar A. *et al.* Prevalence and Nature of Medication Errors and Preventable Adverse Drug Events in Paediatric and Neonatal Intensive Care Settings: A Systematic Review. **Drug Safety** 2019 **42:12**, [s. l.], v. 42, n. 12, p. 1423–1436, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/S40264-019-00856-9>. Acesso em: 5 ago. 2021.
- ALHAWASSI, Tariq M. *et al.* A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. **Clinical Interventions in Aging**, [s. l.], v. 9, p. 2079–2086, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CIA.S71178>. Acesso em: 28 out. 2020.
- ALSHAKRAH, Meshal A.; STEINKE, Douglas T.; LEWIS, Penny J. Patient prioritization for pharmaceutical care in hospital: A systematic review of assessment tools. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, [s. l.], v. 15, n. 6, p. 767–779, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2018.09.009>. Acesso em: 28 out. 2020.
- ANDRADE, Paulo Henrique Santos *et al.* Risk factors for adverse drug reactions in pediatric inpatients: a systematic review. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 199–210, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2042098617702615>. Acesso em: 28 out. 2020.
- BECKER, Shawn C. Contemporary View of Medication– Related Harm. A New Paradigm. **NCC MERP**, [s. l.], v. 9, p. 1–2, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/qshc.2004.010611>. Acesso em: 16 fev. 2021.
- BOEKER, Eveline B. *et al.* An individual patient data meta-analysis on factors associated with adverse drug events in surgical and non-surgical inpatients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 79, n. 4, p. 548–557, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcp.12504>. Acesso em: 28 out. 2020.
- BRASIL. **Capacitações e Melhorias**. [S. l.], 2018. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-seguranca-do-paciente-pnsp/capacitacoes-e-melhorias>. Acesso em: 17 fev. 2021.
- CIOMS. CIOMS Cumulative Pharmacovigilance Glossary. *In*: CIOMS CUMULATIVE PHARMACOVIGILANCE GLOSSARY. 1. ed. Geneva, Switzerland: [s. n.], 2021. p. 1–63.
- COUNCIL OF EUROPE. Glossary of terms related to patient and medication safety. **Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care (SP-SQS) Expert Group on Safe Medication Practices**, [s. l.], p. 1–13, 2005. Disponível em:

[https://www.who.int/patientsafety/highlights/COE\\_patient\\_and\\_medication\\_safety\\_gl.pdf](https://www.who.int/patientsafety/highlights/COE_patient_and_medication_safety_gl.pdf).

Acesso em: 28 out. 2020.

DE SOUSA, Livia Alves Oliveira *et al.* Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. **Cadernos de Saude Publica**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 1–14, 2018.

Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00040017>

FALCONER, Nazanin; BARRAS, Michael; COTTRELL, Neil. Systematic review of predictive risk models for adverse drug events in hospitalized patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 84, p. 846–864, 2018. Disponível em:

<https://doi.org/10.1111/bcp.13514>. Acesso em: 28 out. 2020.

GOMES, IZABELLA MARIA PEREIRA VIRGÍNIO *et al.* Fatores de risco para eventos adversos a medicamentos em pacientes hospitalizados: uma overview de revisões sistemáticas. [s. l.], p. 1–52, 2021.

IBSP. **IBSP | Instituto Brasileiro para Segurança do Paciente**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.ibsp.net.br/>. Acesso em: 20 jul. 2021.

IFTIKHAR, Sadia *et al.* Causality and preventability assessment of adverse drug reactions and adverse drug events of antibiotics among hospitalized patients: A multicenter, cross-sectional study in Lahore, Pakistan. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 6, 2018. Disponível em:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199456>

ISMP BRASIL. **Quem Somos**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/quem-somos/>. Acesso em: 20 fev. 2021.

KINALSKI, Daniela Dal Forno *et al.* Focus group on qualitative research: experience report.

**Revista brasileira de enfermagem**, [s. l.], v. 70, n. 2, p. 424–429, 2017. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0091>. Acesso em: 31 mar. 2021.

KRÄHENBÜHL-MELCHER, Anita *et al.* Drug-Related Problems in Hospitals: A review of the recent literature. **Drug Safety**, [s. l.], v. 30, n. 5, p. 379–407, 2007. Disponível em:

<https://doi.org/10.2165/00002018-200730050-00003>. Acesso em: 5 ago. 2021.

MARTINBIANCHO, Jacqueline K. *et al.* Development of Risk Score to Hospitalized Patients for Clinical Pharmacy Rationalization in a High Complexity Hospital. **Latin American Journal of Pharmacy**, [s. l.], v. 30, n. 7, p. 1342–1347, 2011. Disponível em:

<https://www.researchgate.net/publication/295653179>. Acesso em: 24 jul. 2021.

MINAYO, MARIA CECÍLIA DE SOUZA. **O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde**. 14. ed. [S. l.: s. n.], 2014. ISSN 1678-4561. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/s1413-81232007000400030>

MIRA, José Joaquín. How to reduce medication errors in patients over the age of 65? **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, [s. l.], p. 1–5, 2021. Disponível em:

<https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1947241>. Acesso em: 10 jul. 2021.

- MOTA, Daniel Marques; VIGO, Álvaro; DE SOUZA KUCHENBECKER, Ricardo. Adverse drug reactions reported to the Brazilian pharmacovigilance system from 2008 to 2013: Descriptive study. **Cadernos de Saude Publica**, [s. l.], v. 35, n. 8, p. 1–14, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00148818>
- MUDIGUBBA, Manoj Kumar *et al.* A SYSTEMATIC REVIEW OF RISK FACTORS OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN HOSPITALIZED PATIENTS. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, [s. l.], v. 11, n. 10, p. 25–29, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.22159/AJPCR.2018.V11110.27759>. Acesso em: 5 ago. 2021.
- NCC MERP. **About Medication Errors. What is a Medication Error?**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>. Acesso em: 20 fev. 2021.
- SAEDDER, Eva A. *et al.* Identifying high-risk medication: A systematic literature review. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 70, n. 6, p. 637–645, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1668-z>. Acesso em: 28 out. 2020.
- SAEDDER, Eva A. *et al.* Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 80, n. 4, p. 808–817, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/BCP.12600>. Acesso em: 5 ago. 2021.
- SOUZA, Mariluce Karla Bomfim de; *et al.* Vista do Potencialidades da técnica de grupo focal para a pesquisa em vigilância sanitária e atenção primária à saúde. **Revista Pesquisa Qualitativa**, [s. l.], v. 7, n. 13, p. 57–71, 2019. Disponível em: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.33361/RPQ.2019.v.7.n.13.169>. Acesso em: 21 jul. 2021.
- SUGGETT, Emma; MARRIOTT, John. Risk Factors Associated with the Requirement for Pharmaceutical Intervention in the Hospital Setting: A Systematic Review of the Literature. **Drugs - Real World Outcomes**, [s. l.], v. 3, p. 241–263, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40801-016-0083-4>. Acesso em: 28 out. 2020.
- WHO. **Segurança do paciente**. [S. l.], 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>. Acesso em: 19 jul. 2021.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente dissertação apontou os fatores de risco para Eventos Adversos a Medicamentos em pacientes hospitalizados, de modo a permitir avaliação das convergências e as divergências, no campo teórico-prático, entre fatores de risco para EAM elencados. Esse trabalho apresentou considerações importantes, as quais têm um impacto sobre os processos de cuidado em saúde, uma vez que, podem contribuir para mitigar as RAM e os EM na assistência hospitalar. Nesse contexto, entendendo-se que esta dissertação é produto de um programa de pós-graduação interdisciplinar, é digno inferir os direcionamentos interdisciplinares que a pesquisa sugere.

Segundo Minayo (2010), a Interdisciplinaridade pressupõe a interação de várias disciplinas, na qual as respostas ao objeto, problema ou tema complexo não bastam ser apenas de uma das áreas. Assim, além da cooperação entre as disciplinas, faz-se necessário que as mesmas estejam imbricadas numa perspectiva dialógica de compreensão de mundo. Ademais, seria simplório definir as disciplinas para uma abordagem interdisciplinar, visto que quem as convoca é a complexidade do objeto e a sua necessidade de compreensão, interpretação e explicação.

Somado a isso, cabe destacar ainda que na prática interdisciplinar o objeto pensado deve ser único, compreendido e interpretado em suas múltiplas dimensões, rompendo-se com a vaidade unidisciplinar, possibilitando a comunicação e a cooperação entre as diferenças e oposições, de maneira a romper com as práticas antigas homogêneas e regulares (MINAYO, 2010). Por todos os aspectos citados, um desejo da autora é exatamente a construção de um escore de risco farmacoterapêutico para EAM em pacientes hospitalizados, a partir dos fatores de risco elencados nos resultados do presente estudo. Ora, esse é um dos primeiros apontamentos interdisciplinares desta dissertação, pois para que o instrumento construído seja de fato aplicável a realidade, o mesmo precisa nascer da perspectiva dialógica de várias disciplinas, da comunicação de diversos saberes, porém sendo um construto único.

Além disso, um outro apontamento interdisciplinar é a futura incorporação do escore de risco farmacoterapêutico a um software ou aplicativo, possibilitando a cooperação das disciplinas, por exemplo, das ciências da saúde e da computação. Finalmente, embora o Capítulo 2 da dissertação, mesmo com muito esforço, tenha

permanecido nas dimensões da multidisciplinaridade e da multiprofissionalidade, é indubitável a sua contribuição no direcionamento interdisciplinar de construção do objeto almejado – Escore de Risco Farmacoterapêutico para EAM em pacientes hospitalizados.

## REFERÊNCIAS

- ALHAWASSI, Tariq M. *et al.* A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. **Clinical Interventions in Aging**, [s. l.], v. 9, p. 2079–2086, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CIA.S71178>. Acesso em: 28 out. 2020.
- ARANTES, Poliana Coeli Costa; DEUSDARÁ, Bruno. Grupo focal e prática de pesquisa em AD: metodologia em perspectiva dialógica | Arantes | REVISTA DE ESTUDOS DA LINGUAGEM. **Revista de Estudos da Linguagem**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 791–814, 2017. Disponível em: <http://www.periodicos.letras.ufmg.br/index.php/relin/article/view/8846/pdf>. Acesso em: 27 ago. 2021.
- BECKER, Shawn C. Contemporary View of Medication– Related Harm. A New Paradigm. **NCC MERP**, [s. l.], v. 9, p. 1–2, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/qshc.2004.010611>. Acesso em: 16 fev. 2021.
- BOS, Jacqueline M *et al.* Prediction of clinically relevant adverse drug events in surgical patients. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. e0201645, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201645>
- BRASIL. **Anexo 03: PROTOCOLO DE SEGURANÇA NA PRESCRIÇÃO, USO E ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS**. [S. l.: s. n.], 2013a.
- BRASIL. **Capacitações e Melhorias**. [S. l.], 2018. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-seguranca-do-paciente-pnsp/capacitacoes-e-melhorias>. Acesso em: 17 fev. 2021.
- BRASIL. **PORTARIA Nº 529, DE 1º DE ABRIL DE 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP)**. [S. l.], 2013b. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529\\_01\\_04\\_2013.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html). Acesso em: 17 fev. 2021.
- CÂNDIDO, Raissa Carolina Fonseca. Novo documento sobre o Desafio Global de Segurança do Paciente – 2017 é publicado pela OMS. **Institute for Safe Medication Practices Brazil**, Belo Horizonte - Minas Gerais, 2019. p. 1. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/noticia/novo-documento-sobre-o-desafio-global-de-seguranca-do-paciente-2017-e-publicado-pela-oms/>. Acesso em: 28 out. 2020.
- COUNCIL OF EUROPE. Glossary of terms related to patient and medication safety. **Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care (SP-SQS) Expert Group on Safe Medication Practices**, [s. l.], p. 1–13, 2005. Disponível em: [https://www.who.int/patientsafety/highlights/COE\\_patient\\_and\\_medication\\_safety\\_gl.pdf](https://www.who.int/patientsafety/highlights/COE_patient_and_medication_safety_gl.pdf). Acesso em: 28 out. 2020.
- FALCONER, Nazanin; BARRAS, Michael; COTTRELL, Neil. Systematic review of predictive risk models for adverse drug events in hospitalized patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 84, p. 846–864, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcp.13514>. Acesso em: 28 out. 2020.
- GAMA, Zenewton André da Silva *et al.* Desenvolvimento e validação de indicadores de boas práticas de segurança do paciente: Projeto ISEP-Brasil. **Cad. Saúde Pública**, [s. l.], v. 32, n. 9, p. e00026215, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/csp/v32n9/1678-4464-csp-32-09-e00026215.pdf>. Acesso em: 20 fev. 2021.
- IFTIKHAR, Sadia *et al.* Causality and preventability assessment of adverse drug reactions and adverse drug events of antibiotics among hospitalized patients: A multicenter, cross-sectional study in Lahore, Pakistan. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 6,

2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199456>
- ISMP BRASIL. **Boletim**. [S. l.], 2021a. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/boletins/>. Acesso em: 20 fev. 2021.
- ISMP BRASIL. DESAFIO GLOBAL DE SEGURANÇA DO PACIENTE MEDICAÇÃO SEM DANOS. **Boletim ISMP Brasil**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1–8, 2018. Disponível em: [www.ismp-brasil.org](http://www.ismp-brasil.org). Acesso em: 30 out. 2020.
- ISMP BRASIL. **Quem Somos**. [S. l.], 2021b. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/quem-somos/>. Acesso em: 20 fev. 2021.
- KINALSKI, Daniela Dal Forno *et al.* Focus group on qualitative research: experience report. **Revista brasileira de enfermagem**, [s. l.], v. 70, n. 2, p. 424–429, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0091>. Acesso em: 31 mar. 2021.
- MEKONNEN, Alemayehu B *et al.* Adverse Drug Events and Medication Errors in African Hospitals: A Systematic Review. **Drugs Real World Outcomes**, [s. l.], v. 5, p. 1–24, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40801-017-0125-6>
- MENDES, Josiane Ribeiro *et al.* Types and frequency of errors in the preparation and administration of drugs. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. eAO4146, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082018AO4146>
- MINAYO, Maria Cecilia de Souza. Disciplinaridade, interdisciplinaridade e complexidade. *Disciplinarity, interdisciplinarity and complexity*. **Emancipacao**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 435–442, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.5212/emancipacao.v.10i2.435-442>
- NCC MERP. **About Medication Errors. What is a Medication Error?**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>. Acesso em: 20 fev. 2021.
- ROUGHEAD, Elizabeth E.; SEMPLE, Susan J. **Medication safety in acute care in Australia: Where are we now? Part 1: A review of the extent and causes of medication problems 2002-2008**. [S. l.]: Aust New Zealand Health Policy, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1743-8462-6-18>. Acesso em: 20 fev. 2021.
- RUNCIMAN, William B. *et al.* **Adverse drug events and medication errors in Australia**. [S. l.]: Int J Qual Health Care, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzg085>. Acesso em: 20 fev. 2021.
- SCHURIG, A. Marlen *et al.* Adverse drug reactions (ADR) and emergencies-the prevalence of suspected ADR in four emergency departments in Germany. **Deutsches Arzteblatt International**, [s. l.], v. 115, n. 15, p. 251–258, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0251>. Acesso em: 17 fev. 2021.
- SOUZA, Mariluce Karla Bomfim de; *et al.* Vista do Potencialidades da técnica de grupo focal para a pesquisa em vigilância sanitária e atenção primária à saúde. **Revista Pesquisa Qualitativa**, [s. l.], v. 7, n. 13, p. 57–71, 2019. Disponível em: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.33361/RPQ.2019.v.7.n.13.169>. Acesso em: 21 jul. 2021.
- TARIQ, Rayhan A. *et al.* **Medication Dispensing Errors And Prevention**. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2020. *E-book*.
- VOLPE, Cris Renata Grou *et al.* Medication errors in a public hospital in Brazil. **British Journal of Nursing**, [s. l.], v. 23, n. 11, p. 552–559, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.12968/bjon.2014.23.11.552>. Acesso em: 20 fev. 2021.
- WHO. The third WHO Global Patient Safety Challenge: Medication Without Harm. **World Health Organization**, [s. l.], 2019. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/>. Acesso em: 28 out. 2020.

## ANEXO A – CARTA DE ANUÊNCIA



Hospital Universitário Doutor Washington Antônio de Barros – HU-UNIVASF  
Gerência de Ensino e Pesquisa  
Avenida José de Sá Maniçoba, s/n – Centro – Petrolina/PE – (87) 2101-6555 / 6506

### CARTA DE ANUÊNCIA

De acordo com leitura analítica do projeto de pesquisa intitulado “**DESENVOLVIMENTO DE UM ESCORE DE RISCO FARMACOTERAPÊUTICO PARA INCORPORAÇÃO EM SOFTWARE DE GESTÃO PARA HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS**” da autora IZABELLA MARIA PEREIRA VIRGÍNIO GOMES, sob orientação do Prof. Dr. Daniel Tenório da Silva e co-orientação do Prof. Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo, foram analisados os seguintes aspectos:

- Relação custos, riscos e benefícios para o hospital, profissionais de saúde, pacientes e usuários desta instituição.
- Relevância social da pesquisa e impacto na melhoria da assistência em saúde desta instituição.
- Desenvolvimento preferencialmente em indivíduos com autonomia plena, assegurando confidencialidade, respeito, privacidade e proteção contra possíveis agravos oriundos da pesquisa.
- Ausência de despesas de qualquer natureza para esta instituição de saúde.
- Concisão e clareza dos aspectos metodológicos da pesquisa, situação *SINE QUA NON* para permitir a entrada dos pesquisadores na instituição.
- Respeito às normas de biossegurança, boas práticas em saúde e regulamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e outros órgãos de regulação em saúde.
- Respeito e cumprimento das determinações éticas da Resolução MS/CNS nº 466/12, de 12 de dezembro de 2012;
- Respeito às normas internas de conduta profissional e ética, assim como ao bom nome deste hospital.
- **O HU-UNIVASF pode dispor de material para fornecer ao grupo no momento da coleta, desde que esteja disponível em estoque e seja solicitado com antecedência de pelo menos 15 (quinze) dias úteis.**
- **Viabilidade da autorização para que a coleta por procedimento invasivos seja realizada exclusivamente pela equipe de saúde da instituição, de acordo com os protocolos da unidade, conforme auxílio requerido pelo pesquisador aos profissionais.**

A realização da pesquisa será aceita no prazo determinado no cronograma do projeto de pesquisa, **de agosto de 2019 a fevereiro de 2021**, após aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (CEP) cadastrado na Plataforma Brasil, sem restrições a sua realização. Porém, os pesquisadores devem ter ciência de que:

- **Após submissão e aprovação pelo comitê de ética e antes da coleta de dados nas dependências deste hospital, os autores devem encaminhar para a Gerência de Ensino e Pesquisa deste hospital, via e-mail para [pit.huunivasf@gmail.com](mailto:pit.huunivasf@gmail.com), a folha de rosto da Plataforma Brasil, bem como a APROVAÇÃO do CEP onde o trabalho foi avaliado.**
- É obrigatório, sempre que for solicitado, que os autores esclareçam quaisquer dúvidas ou inconsistências no processo de coleta de dados.
- Qualquer alteração na metodologia e/ou cronograma do projeto de pesquisa deve ser prontamente informado à Gerência de Ensino e Pesquisa deste hospital.
- Ao término da coleta e análise dos dados, enviar à Gerência de Ensino e Pesquisa do HU-UNIVASF o relatório final da pesquisa contendo os resultados, discussão e conclusão. Caso isso não ocorra, o pesquisador responsável pelo projeto ficará em débito com o HU-UNIVASF.
- O HU-UNIVASF reserva-se ao direito da publicação não científica dos resultados contidos no relatório final.

No caso do não cumprimento dos itens acima, ficam as partes cientes da liberdade de retirar a anuência à pesquisa a qualquer momento sem penalização ou ônus de nenhuma natureza.

Petrolina, 06 de agosto de 2019

**Fabrcio Souza Silva**  
Chefe do Setor de Gestão da Pesquisa e Inovação Tecnológica  
Hospital Universitário Doutor Washington Antônio de Barros – HU-UNIVASF  
Mat. SIAPE: 1567637

DOCUMENTO GERADO  
VIRTUALMENTE, NÃO  
PODE SER ALTERADO

*HU-UNIVASF, preserve-o, ele também é seu.*

Este documento possui um número único, que poderá ter sua autenticidade confirmada pelo site  
[www.sistemas.univasf.br/sg2/autenticacao](http://www.sistemas.univasf.br/sg2/autenticacao)

## ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO VALE DO SÃO  
FRANCISCO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DESENVOLVIMENTO DE UM ESCORE DE RISCO FARMACOTERAPÊUTICO PARA INCORPORAÇÃO EM SOFTWARE DE GESTÃO PARA HOSPITAIS

**Pesquisador:** Daniel Tenório da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 20875119.5.0000.5196

**Instituição Proponente:** Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.931.300

#### Apresentação do Projeto:

\* Trata-se de projeto de avaliação de pendências do parecer n. 3.790.998.

1. O projeto de pesquisa está ligado a uma dissertação de mestrado do Programa Ciências da Saúde e Biológicas e a sua equipe executora é composta por: DANIEL TENÓRIO DA SILVA, IZABELLA MARIA PEREIRA VIRGINIO GOMES, RICARDO VINICIUS SIMOES VIEIRA. O projeto contempla todas as seções essenciais para a análise ética.

#### Objetivo da Pesquisa:

2. Os objetivos estão bem delineados, são exequíveis, estão em acordo com a metodologia proposta e podem ser atingidos no prazo estipulado pelo cronograma.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

3. Foi realizada uma análise dos riscos pertinente, com previsão de estratégias para minimizá-los, assim como foram apresentados os potenciais benefícios que a pesquisa pode propiciar aos seus participantes.

**Endereço:** Avenida José de Sá Maniçoba, s/n  
**Bairro:** Centro **CEP:** 56.304-205  
**UF:** PE **Município:** PETROLINA  
**Telefone:** (87)2101-6896 **Fax:** (87)2101-6896 **E-mail:** cep@univasf.edu.br

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO VALE DO SÃO  
FRANCISCO



Continuação do Parecer: 3.931.300

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

4. O projeto apresenta adequadamente os seguintes itens: tema, objeto da pesquisa, relevância social, local de realização da pesquisa, população a ser estudada, garantias éticas aos participantes da pesquisa, método a ser utilizado, cronograma, orçamento, critérios de inclusão e não inclusão dos participantes da pesquisa, critérios de encerramento ou suspensão de pesquisa e divulgação dos resultados do estudo.

4.1. O projeto foi corrigido e atende aos aspectos éticos de proteção aos participantes da pesquisa.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

5. Todos os termos de apresentação obrigatória foram apresentados adequadamente.

5.1. O TCLE foi reformulado, atendendo as pendências pontuadas no parecer anterior.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

7. O projeto foi corrigido e atende aos aspectos éticos de proteção aos participantes da pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

É com satisfação que informamos formalmente a V<sup>a</sup>. Sr<sup>a</sup>. que o projeto "DESENVOLVIMENTO DE UM ESCORE DE RISCO FARMACOTERAPÊUTICO PARA INCORPORAÇÃO EM SOFTWARE DE GESTÃO PARA HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS" foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIVASF. A partir de agora, portanto, o vosso projeto pode dar início à fase prática ou experimental. Informamos ainda que no prazo máximo de 1 (um) ano a contar desta data deverá ser enviado a este comitê um relatório sucinto sobre o andamento da pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1408866.pdf	13/01/2020 12:40:34		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEalterado.docx	13/01/2020 12:38:11	IZABELLA MARIA PEREIRA VIRGINIO GOMES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetomestradoalterado.docx	13/01/2020 12:34:39	IZABELLA MARIA PEREIRA VIRGINIO GOMES	Aceito

**Endereço:** Avenida José de Sá Maniçoba, s/n  
**Bairro:** Centro **CEP:** 56.304-205  
**UF:** PE **Município:** PETROLINA  
**Telefone:** (87)2101-6896 **Fax:** (87)2101-6896 **E-mail:** cep@univasf.edu.br

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO VALE DO SÃO  
FRANCISCO



Continuação do Parecer: 3.931.300

Outros	Cartarespostapendencia3.docx	13/01/2020 12:31:17	IZABELLA MARIA PEREIRA VIRGINIO GOMES	Aceito
Outros	Cartaresposta.docx	26/11/2019 12:58:01	IZABELLA MARIA PEREIRA VIRGINIO GOMES	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	05/09/2019 11:48:16	IZABELLA MARIA PEREIRA VIRGINIO GOMES	Aceito
Outros	Cartarespostapendencia.docx	05/09/2019 11:47:02	IZABELLA MARIA PEREIRA VIRGINIO GOMES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracaodecompromisso.pdf	05/09/2019 11:44:08	IZABELLA MARIA PEREIRA VIRGINIO GOMES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termodeconfidencialidadeesigiloricardo.pdf	12/08/2019 16:30:10	Daniel Tenório da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termodeconfidencialidadeesigiloizabella.pdf	12/08/2019 16:29:59	Daniel Tenório da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termodeconfidencialidadeesigilodaniel.pdf	12/08/2019 16:29:50	Daniel Tenório da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	12/08/2019 16:29:28	Daniel Tenório da Silva	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	12/08/2019 16:29:15	Daniel Tenório da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia.pdf	12/08/2019 16:28:58	Daniel Tenório da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetomestrado.docx	12/08/2019 16:28:41	Daniel Tenório da Silva	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Avenida José de Sá Maniçoba, s/n  
**Bairro:** Centro **CEP:** 56.304-205  
**UF:** PE **Município:** PETROLINA  
**Telefone:** (87)2101-6896 **Fax:** (87)2101-6896 **E-mail:** cep@univasf.edu.br

---

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO VALE DO SÃO  
FRANCISCO



Continuação do Parecer: 3.931.300

PETROLINA, 24 de Março de 2020

---

**Assinado por:**

**Rebeca Mascarenhas Fonseca Barreto**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Avenida José de Sá Maniçoba, s/n  
**Bairro:** Centro **CEP:** 56.304-205  
**UF:** PE **Município:** PETROLINA  
**Telefone:** (87)2101-6896 **Fax:** (87)2101-6896 **E-mail:** cep@univasf.edu.br

## ANEXO C – CHECK-LIST RECOMENDAÇÃO PRISMA

Seção/tópico	N. Item do <i>checklist</i>	Relatado na página n°
<b>TÍTULO</b>		
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.
<b>RESUMO</b>		
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.
<b>INTRODUÇÃO</b>		
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICOS).
<b>MÉTODOS</b>		
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.
Critérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise).
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex.: formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média).
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I <sup>2</sup> ) para cada meta-análise.
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.
<b>RESULTADOS</b>		
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).
<b>DISCUSSÃO</b>		
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão (ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.
<b>FINANCIAMENTO</b>		
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática.