

# Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA

ANTONIO CARLOS BEISL NOBLAT<sup>1</sup>, LÚCIA ARAÚJO COSTA BEISL NOBLAT<sup>2</sup>, LEONARDO AUGUSTO KISTER DE TOLEDO<sup>3</sup>, PABLO DE MOURA SANTOS<sup>4</sup>, MÁRCIO GALVÃO GUIMARÃES DE OLIVEIRA<sup>5</sup>, GUSTAVO MUSTAFÁ TANAJURA<sup>6</sup>, SILVIANA ULTCHAK SPINOLA<sup>7</sup>, JOSÉ RICARDO MADUREIRA DE ALMEIDA<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Doutorado em Medicina Interna pela Universidade Federal da Bahia - UFBA; Diretor Assistencial do Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos da UFBA; Gerente de Risco e Coordenador do Centro de Farmacovigilância do Complexo HUPES, Salvador, BA

<sup>2</sup> Doutorado em Medicina e Saúde pela UFBA; Professora-Associada da Faculdade de Farmácia da UFBA; Diretora Adjunta de Ensino, Pesquisa e Extensão do Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos da UFBA, Salvador, BA

<sup>3</sup> Especialista em Assistência Farmacêutica pela UFBA; Farmacêutico Hospitalar; Professor Substituto da Faculdade de Farmácia da UFBA; Gerente da Central de Abastecimento Farmacêutico do Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos da UFBA, Salvador, BA

<sup>4</sup> Mestrado em Medicina e Saúde pela UFBA; Farmacêutico Hospitalar; Coordenador do Serviço de Assistência Farmacêutica do Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos da UFBA, Salvador, BA

<sup>5</sup> Mestrado em Medicina e Saúde pela UFBA; Professor-Assistente da Faculdade de Farmácia do Instituto Multidisciplinar de Saúde da UFBA, Vitória da Conquista, BA

<sup>6</sup> Especialista em Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar; Gerente de Risco e Coordenador do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar das Obras Sociais Irmã Dulce, Salvador, BA

<sup>7</sup> Médica-Infeccionista; Médica Coordenadora CCIH -HSR e Gerente de Risco, Salvador, BA

<sup>8</sup> Diretor Médico do Hospital Santa Isabel da Santa Casa da Misericórdia da Bahia, Salvador, BA

## RESUMO

**Objetivo:** Determinar a prevalência de admissão por RAM em hospitais de Salvador-BA e seus desfechos. **Métodos:** Todos os pacientes admitidos nos quatro hospitais sentinela da Anvisa em Salvador-BA foram avaliados e seguidos para determinar a prevalência de admissão por RAM e seus desfechos de abril a dezembro de 2007. Os casos foram validados por três algoritmos. Os medicamentos foram classificados pelo *Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification*, órgãos e sistemas afetados pelos critérios da OMS e a gravidade segundo Pearson *et al.* O tipo seguiu critérios de Rawlins e Thompson. **Resultados:** A prevalência de admissão por RAM foi 0,56% e corrigida (expostos) de 2,1%, com 316 casos. Tempo médio de hospitalização por RAM foi de 12,3 dias. Jovens e idosos representaram 28,8% e 31,1% dos pacientes. Gênero feminino e raça negra corresponderam a 60% dos casos. Os principais grupos farmacológicos envolvidos foram antineoplásicos, antibióticos e diuréticos, afetando pele, sistema gastrointestinal e hematológico. Reações certas ou provadas corresponderam 70%, 80% dos casos foram do tipo A, com 90% recuperáveis e um óbito. **Conclusão:** A prevalência de admissão por RAM foi semelhante às descritas na literatura e somente um paciente foi a óbito. Por tratar-se do primeiro estudo nacional, servirá de base para futuras investigações.

**Unitermos:** Toxicidade de drogas; prevalência; farmacoepidemiologia; hospitalização.

## SUMMARY

### Prevalence of hospital admission due to adverse drug reaction in Salvador, Bahia

**Objective:** To determine the prevalence of hospital admissions due to ADR in Salvador, Bahia and their outcomes. **Methods:** All patients admitted in four Sentinel Hospital (ANVISA) in Salvador-Ba were evaluated and followed to determine the prevalence of admissions due to ADR and their outcomes from April to December 2007. Cases were validated by 03 algorithms. The drugs were classified by Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification, organs and systems affected by the WHO criteria and severity seconds Pearson *et al.* Type of ADR was analyzed by Rawlins and Thompson. **Results:** The prevalence of ADR admission was 0.5% and adjusted for exposed was 2.1%, with 316 cases. Average of hospitalization due to ADR was 12.3 days. Younger and older accounted for 28.8% and 31.1% of patients. Females and blacks were 60% of cases. Main pharmacologic groups were antineoplastics, antibiotics and diuretics, affecting skin, gastrointestinal and hematologic systems. Around 70% of the ADR was validated as defined. ADR of type A was 80% and 90% recovered, and one death (0.5%). **Conclusion:** The prevalence of ADR admission was similar to those described in the literature and only one patient died. As this is the first national study will form the basis for future investigations.

**Keywords:** Adverse drug reaction reporting systems; pharmacoepidemiology; hospitalization; prevalence.

Trabalho realizado no Centro de Farmacovigilância, Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA

Artigo recebido: 08/07/2010  
Aceito para publicação: 04/11/2010

**Suporte Financeiro:**  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) EDITAL 01.2005

**Correspondência para:**  
Antonio Carlos Beisl Noblat  
Centro de Farmacovigilância -  
Complexo Hospitalar Universitário  
Prof. Edgard Santos - UFBA  
Rua Augusto Vianna s/nº  
Canela  
Salvador - BA  
CEP: 40110-060  
noblata@ufba.br

**Conflito de interesses:** Não há.

## INTRODUÇÃO

As admissões hospitalares devido a reações adversas a medicamentos (RAMs), em geral, têm sido uma preocupação constante para os formuladores de políticas em saúde. As RAMs podem ser responsáveis por mortes e por aumento significativo dos custos dos cuidados em saúde, devido ao prolongamento na permanência hospitalar<sup>1,2</sup>.

O primeiro estudo que descreveu a frequência de hospitalização por RAM foi realizado em dois hospitais de Belfast, entre 1965 e 1966, com frequência de hospitalização por RAM de 2,9% (37/1268)<sup>3</sup>. Em um hospital universitário do Chile, entre março de 1972 e março de 1976 foi observada uma frequência de 2,7% (53/1958) de admissões por RAM e 0,1% de óbitos<sup>4</sup>. No Reino Unido, entre novembro de 2001 e abril de 2002, em dois hospitais gerais foi encontrada uma prevalência de 6,5% (1125/18820) de admissões por RAM<sup>5</sup>. No Brasil, em 1999, em uma enfermaria de Medicina Interna de um hospital-escola na cidade de Campinas foi encontrada prevalência de 6,6% (9/135)<sup>6</sup>.

A escassez de estudos nacionais sobre hospitalização por RAM e a falta de conhecimento do perfil de morbidade e mortalidade relacionados à RAMs, aliados à grande disponibilidade e ao seu uso indiscriminado, tornam relevantes a necessidade de maiores estudos que venham a contribuir para o planejamento e formulação de políticas públicas em saúde nesta área<sup>3</sup>. O objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência das admissões hospitalares causadas por RAMs e seus desfechos em hospitais referenciados de Salvador, Bahia.

## MÉTODOS

Um estudo observacional prospectivo foi realizado para determinar a prevalência de admissão hospitalar por RAM, no período de abril a dezembro de 2007, em quatro hospitais gerais de ensino que compõem a Rede de Hospitais Sentinela da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em Salvador, Bahia, sendo dois públicos e dois filantrópicos, todos referência para o Sistema Único de Saúde do Estado. Os pacientes, cuja causa de admissão foi uma RAM, foram seguidos até a alta hospitalar para análise das taxas de morbidade e mortalidade, tempo de internação e sequelas relacionadas às RAMs.

Em reuniões semanais, todas as admissões por RAMs foram revisadas por um grupo de especialistas em farmacovigilância para validar a causalidade por meio dos Algoritmos de Naranjo<sup>7</sup>, OMS<sup>8</sup> e União Europeia<sup>8</sup>. Os medicamentos responsáveis pelas admissões por RAMs foram classificados pelo *Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification Index* (ATC, 1997)<sup>9</sup>. Os órgãos e sistemas afetados foram classificados pelos critérios da OMS, o WHOART<sup>10</sup>. O tipo da reação foi analisado pelos critérios de Rawlins e Thompson (1991)<sup>11</sup>.

Os dados dos pacientes admitidos por RAMs foram lançados e revisados em um banco de dados construído

no programa SPSS para Windows PC versão 10.0<sup>12</sup>. As análises estatísticas realizadas foram do tipo descritivas de frequência simples para determinar a prevalência do evento, os medicamentos e as reações mais frequentemente envolvidas, bem como seus desfechos. Para análise de prevalência geral os casos de admissão por RAM compuseram o numerador, e o número total de admissões, o denominador. O cálculo da prevalência ajustada foi feito com base nos pacientes expostos, ou seja, aqueles cuja causa de admissão não foi cirurgias eletivas.

A determinação da permanência hospitalar decorrente das RAMs nos hospitais referenciados foi efetuada pelo cálculo da média.

O estudo foi encaminhado e aprovado pelos Comitês de Ética dos quatro Hospitais da Rede Sentinela. Os pacientes só foram incluídos no estudo após obtenção do seu consentimento livre e esclarecido ou do representante legal, em situações de impedimento do mesmo. Os dados de identificação dos pacientes foram mantidos em confidencialidade.

## RESULTADOS

As características gerais dos pacientes admitidos por RAM e os grupos farmacológicos envolvidos estão descritos na Tabela 1.

A prevalência total de admissões por RAM foi de 0,56% (212/37658); a prevalência ajustada aos expostos foi de 2,1% (212/10276), sendo que o total de reações foi de 316 nos 212 pacientes admitidos. A média do tempo de internação foi de

**Tabela 1** – Características gerais dos pacientes admitidos por RAM e grupos farmacológicos, abril a dezembro de 2007, Salvador, BA, Brasil

Variável	n/N (%)
Gênero	
Masculino	85/212 (40)
Feminino	127/212 (60)
Raça/Cor	
Branca	83/212 (40,5)
Negra (pretos e pardos)	129/212 (59,5)
Faixa etária	
0 a 19 anos	61/212 (28,8)
20 a 39 anos	33/212 (15,6)
40 a 59 anos	52/212 (24,5)
Maior ou igual a 60	66/212 (31,1)
Grupos farmacológicos	
Antineoplásicos	146/361 (40,4)
Antibióticos	28/361 (7,8)
Diuréticos	26/361 (7,2)
Analgésicos não opioides	25/361 (6,9)
Antitrombóticos	22/361 (6,1)
Anti-inflamatórios hormonais	18/361 (5)
Antimicobactéria	16/361 (4,4)
Anti-inflamatórios não esteroides	14/361 (3,9)
Outros	66/361 (18,3)

12,3±12,7 (1-77) dias (2490/202) com mediana de 8 dias. A média mensal de admissão foi de 4184 pacientes, embora o denominador para os expostos tenha sido de 10276 pacientes, devido à alta frequência de pacientes admitidos para cirurgias eletivas, aproximadamente 73% (10276/37658). Os principais órgãos e sistemas afetados foram: sistema hematológico 32,6% (103/316), pele 18,7% (59/316), sistema gastrointestinal 14,6% (46/316), fígado e vesícula biliar 7% (22/316), sistema nervoso central e periférico 5,7% (18/316), estado geral 5,1% (16/316), sistema urinário 4,1% (13/316), cardiovascular 3,5% (11/316), endócrino 2,8% (9/316), metabolismo e nutrição 2,2 (7/316), sistema respiratório 0,9% (3/316), visão, musculatura esquelética e distúrbio do sistema vascular extracardíaco 0,6% (2/316) e outros 0,9% (3/316). As principais reações apresentadas pelos pacientes admitidos por RAM foram: pancitopenia 9,2% (29/316), febre 4,1% (13/316), plaquetopenia 4,1% (13/316), vômitos 4,1% (13/316), erupção cutânea 3,8% (12/316), neutropenia 3,8% (12/316), anemia 3,5% (11/316) e prurido 3,5% (11/316). Na utilização dos métodos para a análise da relação de causalidade, aproximadamente 70% das RAMs foram classificadas como certas ou provadas. Com relação ao tipo, 80% (252/316) foram classificadas como A. Na Tabela 2 estão descritos os principais desfechos encontrados.

**Tabela 2** – Desfechos apresentados pelos pacientes admitidos por RAM, abril a dezembro de 2007, Salvador, Bahia, Brasil

Variável	n/N (%)
Tipo	
Recuperado	192/212 (90,6)
Óbito por outras causas	13/212 (6,1)
Desconhecido	6/212 (2,8)
Fatal	1/212 (0,5)
Sequela	
Sim	12/212 (5,7)
Não	200/212 (94,3)

## DISCUSSÃO

A prevalência de admissão por RAM encontrada neste estudo foi semelhante às encontradas em estudos internacionais<sup>1-6</sup>. Dados da literatura demonstram grande variação da frequência de admissão hospitalar por RAM<sup>13,14</sup>. Isso pode ser explicado por fatores como a diversidade da metodologia empregada nos diferentes estudos e métodos de detecção de RAM na admissão, bem como para o estabelecimento donexo causal, além da característica das populações e dos hospitais estudados. Outras possíveis explicações seriam a falta da cultura de notificação de RAM, a falta de diagnóstico de RAM na solicitação de internação hospitalar e também o fato de as RAMs nem sempre serem elencadas como causa de problemas de saúde.

A prevalência de admissão por RAM maior na raça negra era esperada em virtude de a população de Salvador ser predominantemente negra (82,9%)<sup>15</sup>. Por outro

lado, a prevalência elevada de admissões por RAM em brancos pode ser explicada pelo perfil da população atendida nos dois hospitais filantrópicos. O gênero feminino foi mais prevalente, já que as mulheres procuram mais os serviços de saúde que os homens<sup>16</sup>, portanto mais sujeitas ao uso de medicamentos e passíveis de desenvolver reações adversas.

As faixas etárias encontradas com maior frequência foram semelhantes àquelas relatadas em outros estudos, e reforçam jovens e idosos como grupos de risco para desenvolvimento de RAM<sup>17</sup>. Uma das explicações para isso é o fato de que existem alterações fisiológicas que determinam mudanças farmacocinéticas e farmacodinâmicas nesses grupos etários<sup>18</sup>.

Quanto ao principal grupo farmacológico (antineoplásicos), este reflete as características das instituições, bem como o perfil dos pacientes nesses Serviços de Referência. As reações com medicamentos antineoplásicos são consideradas previsíveis, mas não preveníveis, em função de seu efeito farmacológico, visto que essas manifestações são efeitos colaterais desses tratamentos explicados pela exacerbação da ação farmacológica. Adicionalmente, tratamentos com antineoplásicos são realizados em associações com outros medicamentos, podendo aumentar o risco do desenvolvimento de RAM<sup>19,20</sup>.

Os principais órgãos e sistemas envolvidos nas RAMs refletem as principais reações dos grupos de medicamentos mais utilizados pela população deste estudo. As RAMs do tipo hematológicas, que se configuram pelas alterações nas contagens de células e outras discrasias sanguíneas, estão entre os principais problemas relacionados com a terapia antineoplásica, sendo uma das causas de interrupção desses tratamentos<sup>19,20</sup>. Já as lesões de pele, por serem visivelmente identificáveis e às vezes sintomáticas, demandam à procura por serviços de urgência mais frequentemente, com aumento significativo de morbidade e mortalidade, além de impactar os custos do cuidado em saúde<sup>21</sup>.

Quanto ao tipo das RAMs, a maioria foi do tipo A. Ou seja, reações dose-dependentes, de alta morbidade e baixa mortalidade, portanto previsíveis, mas nem sempre evitáveis, podendo ser uma das explicações para a recuperação da maioria dos casos de admissão por RAM deste estudo. O único óbito observado foi um caso de acidente vascular cerebral causado pelo uso de warfarina.

A análise de causalidade pelos algoritmos de Naranjo, OMS e União Europeia demonstrou que a maioria das reações foram validadas como certas e prováveis, muito embora todos os casos de admissão tivessem o diagnóstico confirmado de RAM. A explicação para que os algoritmos não demonstrem 100% de certeza deve-se ao fato de que algumas das questões nem sempre podem ser aplicadas aos casos, assim como podem refletir deficiências dos Serviços de Saúde (falta de dosagens séricas, demonstração objetiva laboratorial, polifarmácia, monitoramento específico de pacientes)<sup>22</sup>.

## CONCLUSÃO

A prevalência de admissão por RAM encontrada neste estudo foi semelhante aos dados internacionais, com apenas um óbito. Por tratar-se do primeiro estudo nacional com representação populacional, este servirá de base para futuros estudos.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos pesquisadores de campo (Jane Meire Magalhães Carneiro, Sóstenes Mistro, Nadja Pereira de Souza, Gláucia Beisl Noblat Cerqueira de Carvalho, Sebastião Lomba Neto, Bartya Lima de Almeida Leite, Geisa Queiroz de Almeida) pela coleta das informações nos quatro Hospitais.

Em especial ao Prof. Dr. John Kessler, - *Chairman of the Institutional Review Boarding - Duke University, Chapel Hill, North Carolina, USA.*

Às farmacêuticas Rosa Martins e Ivellise Souza, do Centro de Informação sobre Medicamentos da Universidade Federal da Bahia.

## REFERÊNCIAS

- Olivier P, Boulbes O, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. *Drug Saf.* 2002; 25:1035-44.
- Waller P, Shaw M, Ho D, Shakir S, Ebrahim S. Hospital admissions for drug-induced disorders in England: a study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59:213-9.
- Hurwitz N. Admissions to hospital due to drugs. *Brit Med J.* 1969; 1:539-40.
- Naranjo CA, Gonzalez G, Ruiz I, Busto U. Hospital admissions due to adverse drug reactions. *Rev Med Chile.* 1978; 106:192-5.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329(7456):15-9.
- Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. Drug adverse reactions leading to hospital admission. *Rev Assoc Med Bras.* 2002; 48:237-41.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30:239-43.
- Organização Mundial da Saúde. *Monitoração da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância* / Organização Mundial da Saúde Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.
- Organização Mundial da Saúde. *Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância.* Brasília (DF): Organização Pan-Americana da Saúde; 2005.
- World Health Organization. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification Index (ATC, 2006). Available from: <http://www.whocc.no/atcddd/July 2006>.
- World Health Organization. Collaborating Center for International Drug Monitoring of Adverse Reaction Terminology. WHO: Uppsala; 1984.
- Rawlins M, Thompson J. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D, editor. *Textbook of adverse drug reactions.* 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford University Press; 1991.
- Norusis MJ. *SPSS 10.0 Guide to Data Analysis.* Englewood Cliffs: Prentice Hall; 2000.
- Van der Hooft CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf.* 2006; 29:161-8.
- Sinha U, Raha S, Wilkins E. Adverse drug reactions and hospital admission of older patients. *Age Ageing.* 2000; 29:551-2.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Indicadores de cor ou raça, segundo a Pesquisa Mensal de Emprego. Março, 2009. [citado 7 out 2010] Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/trabalhoerendimento/pme\\_nova/marco2009.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/trabalhoerendimento/pme_nova/marco2009.pdf).
- Pinheiro RS, Viacava F, Travassos C, Brito AS. Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2002; 7:687-707.
- Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J.* 2001; 31:199-205.
- Nies AS, Spielberg SP. Principles in therapeutics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's. the pharmacological basis of therapeutics.* New York: Mc Graw-Hill; 2006, p.43-62.
- Cairo MS. Dose reductions and delays: limitations of myelosuppressive chemotherapy. *Oncology (Williston Park).* 2000; 14(9 Suppl 8):21-31.
- Kueh YK. Haematological adverse drug reactions in hospital practice. *Ann Acad Med Singapore.* 1991; 20:106-13.
- Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5:309-16.
- Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel, according to different levels of imputability. *J Clin Pharm Ther.* 2003; 28:137-43.