

Potenciais eventos adversos a medicamentos: coorte em unidades de terapia intensiva

Vanessa Rossato Gomes¹ , Danilo Donizetti Trevisan² , Silvia Regina Secoli¹ 

RESUMO

Introdução: Eventos adversos a medicamentos estão associados à morbimortalidade, altas taxas de permanência hospitalar e custos elevados. Pacientes de unidade de terapia intensiva são um dos principais grupos de risco para ocorrência desses eventos. O uso de rastreadores, indicadores de potenciais eventos, pode simplificar a detecção por meio do screening sistemático de prontuários e possibilitar mensuração contínua. **Objetivo:** Analisar potenciais eventos adversos e correlacionar seus rastreadores com tempo de internação, número de medicamentos e comorbidades em pacientes internados em unidade de terapia intensiva adulto. **Métodos:** Estudo longitudinal conduzido com pacientes internados em terapia intensiva de um hospital de alta complexidade de São Paulo, Brasil. Amostra probabilística composta por 83 prontuários de pacientes, hospitalizados, por no mínimo 24 horas, para tratamento clínico e que receberam, pelo menos, um medicamento. Na identificação dos eventos foi utilizado o instrumento do Institute for Healthcare Improvement adaptado, que inclui rastreadores, medicamentos, bioquímicos e clínicos. As análises estatísticas foram realizadas pela Correlação de Pearson, com significância de $p < 0,05$. **Resultados:** Anti-histamínicos (43,4%), aumento de creatinina (50,6%) e letargia (20,5%) foram os rastreadores mais frequentes de cada categoria. Os medicamentos mais utilizados foram ácido acetilsalicílico (67%) e omeprazol (55%). Houve correlação positiva entre o número total de rastreadores e tempo de internação, número de medicamentos e comorbidades ($r = 0,961$, $r = 0,555$ e $r = 0,210$ respectivamente; $p < 0,001$). **Conclusão:** Os rastreadores destacados são esperados para pacientes com cardiopatias em unidades de terapia intensiva e sugerem alerta para os profissionais envolvidos no monitoramento de eventos adversos.

Palavras-chave: Unidades de terapia intensiva, Monitoramento de medicamentos, Farmacovigilância, Segurança do paciente, Enfermagem.

1. Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem, (SP), Brasil

2. Universidade Federal de São João del Rei, Divinópolis, (MG), Brasil



INTRODUÇÃO

Nos serviços de atenção à saúde, Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) representam um relevante desafio para equipes de saúde e gestores. Podem ser definidos como um dano prejudicial e involuntário que envolve o uso de medicamentos. Os EAM podem estar associados a desfechos negativos como prolongamento do tempo de permanência hospitalar¹, aumento da morbimortalidade e aumento de custos², sendo um dos principais determinantes da segurança do paciente e da qualidade do cuidado³

Estudos têm descrito que entre 0,7% a 34,1%, dos pacientes hospitalizados são acometidos por EAM⁴⁻¹⁴, os quais são clinicamente significativos ou frequentes em pacientes gravemente enfermos. Em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), a vulnerabilidade dos pacientes aos EAM é ainda superior, sobretudo em função da existência de fatores como gravidade, disfunções orgânicas, comorbidades, necessidade de inúmeros procedimentos terapêuticos e uso de polifarmácia complexa¹⁵⁻¹⁶. Investigação multicêntrica apontou diferenças consideráveis nas taxas de EAM entre pacientes críticos e não críticos. A prevalência de erros de medicação reportada evidenciou taxa superior em pacientes críticos (3,7% vs. 1,9%)¹⁷. Erros que provocaram danos permanentes, necessitaram de intervenção ou que resultaram em morte foram duas a três vezes mais frequentes nas UTIs¹⁵⁻¹⁷.

Neste contexto, o monitoramento de potenciais EAM é de fundamental importância para prevenção ou redução dos danos de pacientes. O *IHI trigger Tool* é um método para identificação de EAM baseado na revisão retrospectiva dos registros médicos. Este método proposto pelo *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) utiliza rastreadores/gatilhos que podem indicar potenciais EAM. Rastreadores são critérios explícitos que, na vigência de serem identificados, devem ser submetidos à análise profissional a fim de comprovar ou não o potencial EAM, reduzir danos e implementar melhorias contínuas¹⁸⁻¹⁹.

Estudos prévios conduzidos em hospitais têm adotado a lista do IHI^{6-9,15,20}, os quais têm contribuído com conhecimento acerca da incidência e fatores associados aos EAMs. Todavia, aspectos relativos à correlação de rastreadores e variáveis clínicas importantes, no âmbito de UTIs, permanecem inexplorados. Deste modo, o objetivo deste estudo foi analisar potenciais eventos adversos e correlacionar

seus rastreadores com tempo de internação e número de medicamentos em pacientes internados em unidade de terapia intensiva adulto.

MATERIAIS E MÉTODOS

Aspectos éticos

O projeto foi aprovado nos Comitês de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem e do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo (parecer 759.178) e encontra-se em conformidade com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde - 466/12 do Brasil²¹. Os participantes foram isentos do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por não haver contato entre pesquisador e participante.

Delineamento e local do estudo

Coorte retrospectiva realizada em UTIs de um hospital público e de alta complexidade da capital paulista. Este serviço, especializado no cuidado de pessoas com afecções cardiopulmonares, é referência nacional e participa da Rede de Hospitais Sentinela da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde do Brasil. As notificações de EAM são realizadas de forma espontânea por meio de instrumento padrão digitalizado e/ou online via intranet institucional. Todos os profissionais da equipe multiprofissional são responsáveis pelas notificações de EA. A elaboração deste estudo observacional foi norteada pelas diretrizes do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)²².

Amostra, critérios de inclusão e exclusão

A amostra probabilística foi composta por adultos (idade igual ou superior a 18 anos), internados nas UTIs, que apresentaram no prontuário, pelo menos, um rastreador durante o período de permanência na unidade. Foram excluídos pacientes, cujos prontuários, não foram encontrados no serviço, com registros incompletos ou ilegíveis e internados por um período inferior a 24 horas. O acompanhamento do paciente ocorreu do dia de admissão até a saída

da UTI - por alta ou óbito. Para cálculo amostral, utilizou-se o total de internações nas UTIs dos últimos doze meses, uma frequência de ocorrência de EAM de aproximadamente 13%^{4,7,16,20,23,24}, perdas de 10% e erro de 5%; assim o cálculo indicou um tamanho amostral mínimo de 83 participantes.

Extração dos dados

A revisão dos prontuários, para extração dos dados, foi baseada na leitura das prescrições médicas, exames laboratoriais, evolução médica, anotações e evolução de enfermagem. Para extração dos dados, utilizou-se um instrumento composto por variáveis demográfico-clínicas de admissão (sexo, idade, unidade de origem, tempo de internação, diagnóstico na admissão e comorbidades); variáveis relativas à terapêutica medicamentosa (medicamento, via, dia e hora da administração), rastreadores (medicamentosos, bioquímicos e clínicos) e condição de saída da UTI (sobrevivente, óbito).

Definições e lista de critérios de rastreadores

Definiu-se EAM Potencial a possibilidade da ocorrência de um EAM relativo ao medicamento identificado na prescrição, medida por meio da identificação de rastreadores – medicamentosos, bioquímicos ou clínicos¹⁹. Polifarmácia foi definida como o uso de cinco ou mais medicamentos^{16,17}.

Utilizou-se a metodologia do IHI na identificação dos rastreadores. A lista original do IHI contempla 19 rastreadores, dentre os quais sete são medicamentos empregados como antídotos às reações adversas, oito são parâmetros bioquímicos e quatro são informações sobre o cuidado e a evolução clínica do paciente. Em 2003, a lista de rastreadores foi expandida de 19 para 24 rastreadores, sendo que o último rastreador pode ser customizado de acordo com a necessidade da instituição¹⁹. No presente estudo, foram empregados 22 rastreadores, os quais foram reunidos em 12 medicamentos, cinco deles empregados como antídotos às reações adversas, sete foram parâmetros bioquímicos

Quadro 1

Rastreadores de eventos adversos a medicamentos utilizados.

Rastreador	Processo de identificação
<ul style="list-style-type: none"> R1 - Anti-histamínico (hidroxizine, loratadina, difenidramina, ranitidina) R2 - Vitamina K R3 - Flumazenil R4 - Antieméticos (ondansetrona, bromoprida, metoclopramida, domperidona, dimenidrinato, prometazina) R5 - Naloxona R6 - Andidiarreico (loperamida) R7 - Resinas de troca iônica (poliestireno de cálcio, gluconato de cálcio) R8 - Glicose 50% R9 - Uso de digoxina R10 - Uso de aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina, estreptomina) R11 - Uso de vancomicina R12 - PTT > 100 segundos R13 - INR > 6 R14 - Leucócitos < 3.000 mm³ R15 - Glicose sérica ou capilar < 50 mg/dl R16 - Creatinina sérica > 1,5 mg/dl R17 - Plaquetas < 50.000 mm³ R18 - Nível de vancomicina > 26 µg/ml R19 - Sedação excessiva, letargia, queda R20 - Rash cutâneo R21 - Retirada abrupta de medicamento R22 - Sulfato de protamina (específico da instituição) 	<ul style="list-style-type: none"> Reação de hipersensibilidade ou efeito do medicamento Excesso de anticoagulação por varfarina Sedação excessiva por benzodiazepínico Náusea/vômito relacionado ao uso do medicamento Sedação excessiva por narcótico EAM Hipercalemia relacionada a injúria renal ou efeito do medicamento Hipoglicemia relacionada ao uso de insulina Nível tóxico de digoxina Nível tóxico de antibióticos Nível tóxico de antibiótico Excesso de anticoagulação por heparina Excesso de anticoagulação por varfarina Leucopenia relacionada a medicamento Hipoglicemia relacionada ao uso de insulina Injúria renal relacionada a medicamento Plaquetopenia relacionada a medicamento Nível tóxico de antibióticos Relacionado ao uso excessivo de medicamento Relacionado ao uso/EAM Evento adverso a medicamento Excesso de anticoagulação por heparina

Adaptado de Rosich¹⁹.

Tabela 1

Características demográficas e clínicas dos pacientes.

Variáveis	Pacientes n=83	%
Sexo		
Masculino	43	51,8
Feminino	40	48,2
Faixa etária		
< 60 anos	29	39,4
≥ 60 anos	54	65,1
Unidade de origem		
Pronto Socorro	79	95,2
Unidade de Internação	4	4,8
Diagnóstico de admissão		
Infarto do Miocárdio	30	36,1
Angina Instável	18	21,7
Insuficiência Cardíaca	16	19,3
Afecções Pulmonares	7	8,4
Miocardiopatias	4	4,8
Arritmias	4	4,8
Valvopatias	3	3,6
Rejeição Celular Aguda	1	1,3
Tempo de Internação		
<15 dias	59	71,1
≥15 dias	24	28,9
Número de comorbidades		
Até duas	12	34,9
Três ou mais	54	65,1
Óbito na UTI		
Não	71	85,5
Sim	12	14,5

Fonte: Elaboração própria.

e três foram informações sobre o cuidado e a evolução clínica do paciente, conforme ilustra o Quadro 1.

O rastreador "sulfato de protamina" foi adicionado como específico da instituição onde ocorreu o estudo. Este rastreador tem o objetivo de detectar eventos relacionados à alteração de coagulação em virtude do uso de heparina durante os procedimentos invasivos para diagnóstico e tratamento de doença arterial coronariana.

Rastreadores cuja finalidade foi detectar alteração de nível sérico de aminoglicosídeos e digoxina foram modificados para "uso de aminoglicosídeos" e "uso de digoxina" devido ao

cenário da realização do estudo inexistir rotina de coleta destes exames. O rastreador poliestireno de sódio, que pode indicar hipercalemia relacionada a injúria renal não é usado na instituição, e por esse motivo foi substituído por resinas de troca iônica (poliestireno de cálcio, gluconato de cálcio e solução polarizante).

Análise estatística

Os dados coletados foram inseridos em uma planilha eletrônica (*Software Excel*, 2003) e transferidos para o programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, versão 20.0, para as seguintes análises:

- Descritiva com confecção de tabelas de frequência, medidas de posição (média, mediana, mínima e máxima) e dispersão (desvio-padrão e intervalo interquartil) para as variáveis quantitativas.

- Teste de correlação: utilizou-se o coeficiente de Pearson, após realização de teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Para valores de r entre 0,10 e 0,30, considerou-se uma correlação fraca; r entre 0,40 e 0,60, correlação moderada; e r de 0,70 até 1,00, correlação forte²⁵.

RESULTADOS

Características da amostra

A Figura 1 ilustra o fluxograma da amostra e a distribuição de pacientes nas respectivas categorias de rastreadores.

A média de idade dos pacientes foi 65,2 anos ($\pm 16,0$), o tempo médio de internação foi 15,6 dias ($\pm 23,2$) e o número médio de comorbidades foi 3,2 ($\pm 1,7$). Outras características da amostra estão ilustradas na Tabela 1.

A maioria dos pacientes foi submetido a polifarmácia (73,0%) e mais da metade destes eram idosos (59,0%). A média de medicamentos durante o período de internação nas UTIs foi de 9,4 ($\pm 4,2$). Foram identificados 91 medicamentos distintos; ácido acetil salicílico (67,0%), omeprazol (54,9%), enoxaparina (53,8%), atorvastatina (43,9%), clopidogrel (43,9%) foram os cinco medicamentos mais frequentes.

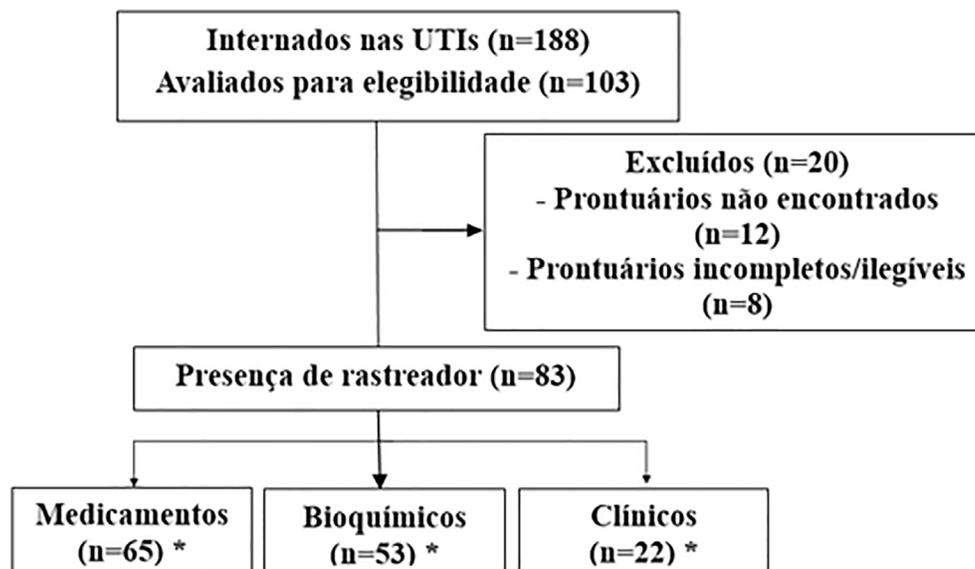


Figura 1: Fluxograma da amostra e distribuição de pacientes por tipo de rastreador.

Nota: O número de pacientes nos respectivos rastreadores é maior que a amostra. Muitos pacientes apresentam, de modo simultâneo, diferentes rastreadores.

Rastreadores de EAM

Foram identificados 2.463 rastreadores durante 1.448 dias de internação analisados, com média de 1,7 rastreadores por dia de internação e 29,7 rastreadores por prontuário. Os rastreadores "medicamentos" (78,3%) foram os mais frequentes, seguidos dos "bioquímicos" (63,9%) e dos "clínicos" (26,5%). Identificou-se, no máximo, cinco rastreadores por paciente.

Na categoria dos rastreadores medicamentos foram destaques os anti-histamínicos (43,4%), resina de troca iônica (34,9%) e antieméticos (22,9%). No que tange aos rastreadores bioquímicos, os mais frequentes foram nível sérico de creatinina >1,5 mg/dl (50,6%), nível sérico de vancomicina >26 ng/l (19,3%) e leucócitos <3.000 mm³ (15,7%). Os rastreadores clínicos foram menos frequentes, sendo letargia o principal (20,5%). Não foram identificados naloxona, flumazenil, protamina, INR > 6, queda e sedação excessiva. A Tabela 2 apresenta a distribuição dos pacientes segundo as categorias de rastreadores de EAM identificadas.

Houve correlações forte entre número total de rastreadores e tempo de internação ($r=0,961$); moderada com número de medicamentos ($r=0,555$) e

fraca ($r=0,210$) com presença de comorbidades; todos com significância estatística ($p<0,001$) (Figura 2).

DISCUSSÃO

No contexto hospitalar, a identificação de EAM potenciais representa informação fundamental para avaliar a qualidade do cuidado e a segurança do paciente. Neste estudo, cuja análise incluiu 1448 dias de internação em UTI de hospital especializado em cardiopneumologia, evidenciou-se que a maioria dos rastreadores identificados envolveram medicamentos (78,3%) e alterações bioquímicas (63,9%). O número médio de rastreadores foi consideravelmente maior (29,7%) quando comparado à investigação multicêntrica conduzido em hospitais gerais (1,5%)²³ e representou mais do que o dobro de estudo brasileiro realizado em UTI em hospital de ensino (13,3%)¹⁵. Esta diferença pode ser explicada pela diversidade operacional no julgamento clínico dos rastreadores (formas de notificação e classificação do evento) e também pela gravidade dos pacientes do presente estudo, internados em hospital de alta complexidade.

Consistente com investigações prévias^{15,16,26}, observou-se a participação das variáveis tempo de internação, comorbidades e número de medicamentos como contribuintes importantes da ocorrência de

Tabela 2

Distribuição dos pacientes segundo categorias de rastreadores de eventos adversos a medicamentos.

Categoria de Rastreadores	n	%
Medicamentosos		
Anti-histamínico	36	43,4
Resinas de troca iônica	29	34,9
Antiemético	19	22,9
Vancomicina	18	21,6
Glicose 50%	9	10,8
Vitamina K	4	4,8
Antidiarreico	3	3,6
Digoxina	2	2,4
Aminoglicosídeos	2	2,4
Bioquímicos		
Creatinina	42	50,6
Nível de vancomicina	16	19,3
Leucócitos	13	15,7
Plaquetas	6	7,2
TTPA	3	3,6
Glicemia capilar/sérica	2	2,4
Clínicos		
Sedação excessiva, letargia, queda	17	20,5
Interrupção abrupta de medicamento	4	4,8
Rash cutâneo	3	3,8

Fonte: Elaboração própria. Legenda: TTPA - Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada.

EAM. Em pacientes internados por longos períodos, as oportunidades de exposição a situações de adversidade são maiores^{7,23}. O grande número de intervenções diagnósticas e terapêuticas combinado à gravidade da condição clínica são atributos que favorecem a ocorrência de EAM, sobretudo nos hospitais de ensino^{4,15}. A alta rotatividade de futuros profissionais (médicos, enfermeiros, farmacêuticos), sobreposto as diferenças inerentes a formação acadêmica, colaboram para o aumento do número destas adversidades. Adicionalmente, no contexto das UTIs, pacientes que apresentam EAM, permanecem internados por maior tempo, o que, por sua vez, predispõe a ocorrência de mais EAM e acréscimo de custos para a instituição^{7,15,17,27}. Deste modo, ainda que os rastreadores expressem potenciais EAM, os achados do presente estudo

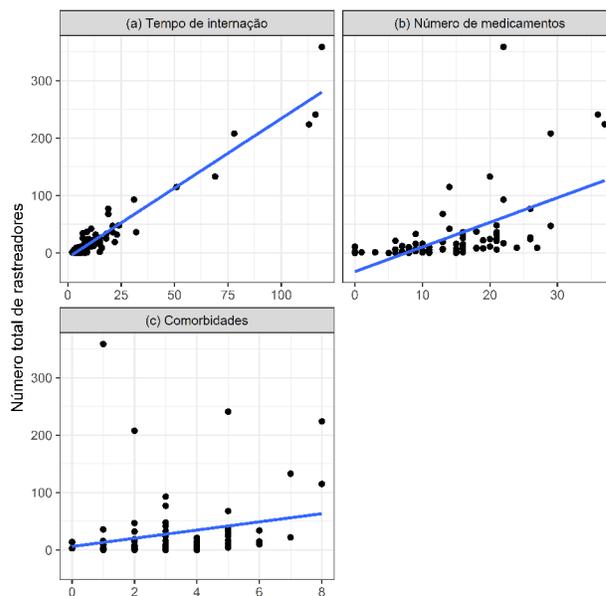


Figura 2: Gráficos de dispersão das análises entre o número total de rastreadores e as variáveis tempo de internação e número de medicamentos.

apontam que esta variável apresenta comportamento semelhante aos EAM reais, especialmente no que tange as relações entre variáveis relativas à condição clínica do paciente de UTI.

A identificação da correlação entre rastreadores e número de medicamentos e presença de comorbidades, ainda que moderada e fraca respectivamente, pode derivar-se da sobreposição de fatores próprios da condição clínica e das consequências de potenciais EAM¹⁶ e, portanto, requer interpretação conjunta. Pacientes com enfermidades cardiovasculares, frequentemente apresentam comorbidades associadas²⁴, as quais demandam uso de medicamentos, geralmente, de uso contínuo - catecolaminas, diuréticos e antiarrítmicos - aspecto que acarreta polifarmácia, evidenciada na amostra. Além disso, parte expressiva desses medicamentos pertencem ao grupo de alto risco de vigilância farmacológica, o que aumenta o risco de potenciais EAM¹⁶ e reforça a relação de vantagem dos rastreadores da categoria dos medicamentos (78,3%) em detrimento das outras.

Classes terapêuticas de medicamentos, fortemente associadas a ocorrência de EAM, foram frequentemente prescritas na amostra em semelhança a estudo prévio com rastreadores em hospital brasileiro⁷. Anticoagulantes, antibióticos, agentes cardiovasculares,

hipoglicemiantes, analgésicos e os envolvidos no tratamento das desordens do trato gastrointestinal. Este aspecto precipitou a larga utilização de anti-histamínicos – antagonistas H₂, que foram os rastreadores mais frequentes (43,4%). A prescrição destes medicamentos apresentou finalidade profilática de sangramento relacionado a úlcera de estresse, prática que parece ser comum em pacientes críticos, ainda que deva ser utilizada com cautela, pois o uso concomitante com antibióticos de amplo espectro pode aumentar o risco de infecção por *Clostridium difficile*²⁸. No presente estudo, a identificação deste rastreador não indicou problema causado pelo uso prévio de outros medicamentos.

Antieméticos foram rastreadores identificados em cerca de um quarto dos pacientes (22,9%). A presença destes agentes aponta enfática preocupação de prevenir úlcera de estresse, em semelhança aos antagonistas H₂, em pacientes críticos, sobretudo aqueles submetidos à dieta enteral e à ventilação mecânica, ainda que esta prática tenha controversas^{28,29}.

Os rastreadores “aumento sérico de creatinina” (50,6%) e “resinas de troca iônica” (34,9%) frequentes na amostra podem indicar presença de injúria renal aguda (IRA) associada ou não a hipercalemia secundária ao uso de medicamentos. Pacientes de UTIs estão sob alto risco de desenvolver IRA devido a fatores como comorbidades, sepse, hipotensão e polifarmácia, mais especificamente, uso de agentes antimicrobianos, anti-hipertensivos e quimioterápicos, condições em que evitar ou reduzir a prescrição de medicamentos potencialmente nefrotóxicos parece ser a principal medida de proteção^{30,31}.

Como limitações, rastreadores clínicos, “sedação excessiva/letargia” não puderam ser devidamente julgados, pois escores de avaliação de sedação poucas vezes foram encontrados nos registros. A detecção de potenciais EAM por meio da análise retrospectiva de prontuários encontra-se condicionada à qualidade de registro, o que em algumas situações comprometeu a busca da informação. Os EAM potenciais não foram julgados a fim de evidenciar sua real ocorrência, aspecto que, certamente, traria mais subsídios para discussão sobre prevenção e manejo de EAM no serviço analisado. No entanto, os achados podem contribuir para ampliar estratégias de rastreamento de eventos, com consequência na redução do tempo permanência hospitalar e custos associados a morbidades e medicamentos.

CONCLUSÕES

Os achados permitem concluir que anti-histamínicos e antieméticos, ainda que discriminados como rastreadores, na amostra analisada não tiveram caráter de rastreadores, uma vez que foram utilizados para prevenir ou tratar condição clínica vigente e não para indicar adversidade decorrente de uso prévio de outros medicamentos.

Adicionalmente, a correlação positiva entre número de rastreadores e variáveis preditoras indiretas de EAM (tempo de internação, número de medicamentos e comorbidades) aponta que a gravidade do paciente pode representar um dos principais indicadores de potenciais EAM. Deste modo, o uso de rastreadores representa uma ferramenta essencial na identificação e monitoramento de EAM, sobretudo na alta complexidade, além de incentivar ações de melhorias na qualidade da assistência e na segurança do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Ohta Y, Sakuma M, Bates D, Morimoto T. Influence of adverse drug events on the mortality and the length of hospital stay in ICUs in Japan: the JADE Study. *Crit Care*. 2013;17(Suppl 2):P510. <https://dx.doi.org/10.1186/cc12448>
2. Gyllensten H, Hakkarainen KM, Hägg S, Carlsten A, Petzold M, Rehnberg C, Jönsson AK. Economic impact of adverse drug events--a retrospective population-based cohort study of 4970 adults. *Plos One*. 2014;9(3):e92061. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0092061>.
3. González-Méndez MI, López-Rodríguez L. Safety and quality in critical patient care. *Enferm Clin*. 2017; 27(2):113-117. <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2017.02.006>
4. Albayrak A, Başgut B, Bıkmaz GA, Karahalil B. Clinical pharmacist assessment of drug-related problems among intensive care unit patients in a Turkish university hospital. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1):79. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-07494-5>
5. Magro L, Arzenton E, Leone R, Stano MG, Vezzaro M, Rudolph A, Castagna I, Moretti U. Identifying and characterizing serious adverse drug reactions associated with drug-drug interactions in a spontaneous reporting database. *Front. Pharmacol*. 2021;11:622862. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.622862>
6. Lau I, Kirkwood A. Measuring adverse drug events on hospital medicine units with the institute for healthcare improvement trigger tool: a chart review. *Can J Hosp*

- Pharm. 2014;67(6):423-428. <https://doi.org/10.4212/cjhp.v67i6.1404>
7. Giordani F, Rozenfeld S, Martins M. Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2014;15:71. <https://dx.doi.org/10.1186%2F2050-6511-15-71>
 8. Cheng YF, Cheng CY, Wang SH, Lin YT, Tsai TC. Use of ICD-10-CM T codes in hospital claims data to identify adverse drug events in Taiwan. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(2):476-483. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13308>
 9. Härkänen M, Kervinen M, Ahonen J, Voutilainen A, Turunen H, Vehviläinen-Julkunen K. Patient-specific risk factors of adverse drug events in adult inpatients - evidence detected using the Global Trigger Tool method. *J Clin Nurs*. 2015;24(3-4):582-591. <https://dx.doi.org/10.1111/jocn.12714>.
 10. Moesker MJ, Schutijser BCFM, Groot JF, Langelan M, Spreeuwenberg P, Huisman MV, Bruijine MC, Wagner C. Occurrence of Antithrombotic Related Adverse Events in Hospitalized Patients: Incidence and Clinical Context between 2008 and 2016. *J Clin Med*. 2019;8(6):839. <https://doi.org/10.3390/jcm8060839>
 11. Laatikainen O, Miettunen J, Sneek S, Lehtiniemi H, Tenhunen O, Turpeinen M. The prevalence of medication-related adverse events in inpatients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017; 73:1539-1549. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2330-3>
 12. 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*. 2017; 71:e12990. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12990>
 13. Poudel DR, Acharya P, Ghimire S, Dhital R, Bharati R. Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA: a retrospective analysis from large inpatient database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017; 26:635-641. <https://doi.org/10.1002/pds.4184>
 14. Silva MDDG, Martins MAP, Viana LG, Passaglia LG, de Menezes RR, Oliveira JAQ, et al. Evaluation of accuracy of IHI Trigger Tool in identifying adverse drug events: a prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2252-2259. <https://dx.doi.org/10.1111/bcp.13665>
 15. Roque KE, Tonini T, Melo ECP. Eventos adversos na unidade de terapia intensiva: impacto na mortalidade e no tempo de internação em um estudo prospectivo. *Cad Saúde Pública*. 2016;32(10):e00081815. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00081815>.
 16. Ohta Y, Sakuma M, Koike K, Bates DW, Morimoto T. Influence of adverse drug events on morbidity and mortality in intensive care units: the JADE study. *Int J Qual Health Care*. 2014;26(6):573-578. <https://dx.doi.org/10.1093/intqhc/mzu081>.
 17. Latif A, Rawat N, Pustavoitau A, Pronovost PJ, Pham JC. National study on the distribution, causes, and consequences of voluntarily reported medication errors between the ICU and non-ICU settings. *Crit Care Med*. 2013;41(2):389-398. <https://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318274156a>.
 18. Adler L, Moore J, Federico F. *IHI Skilled Nursing Facility Trigger Tool for Measuring Adverse Events*. Cambridge (MA): Institute for Healthcare Improvement; 2015.
 19. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: A practical methodology for measuring medication related harm. *Quality and Safety in Health Care*. 2003;12:194-200. <https://dx.doi.org/10.1136/qhc.12.3.194>.
 20. Pandya AD, Patel K, Rana D, Gupta SD, Malhotra SD, Patel P. Global Trigger Tool: Proficient Adverse Drug Reaction Autodetection Method in Critical Care Patient Units. *Indian J Crit Care Med*. 2020 Mar;24(3):172-178. 0.5005/jp-journals-10071-23367
 21. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
 22. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery*, 2014; 12(12), 1495–1499. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2014.07.013>
 23. Zimlichman E, Gueta I, Daliyot D, Ziv A, Oberman B, Hochman O, et al. Adverse Drug Event Rate in Israeli Hospitals: Validation of an International Trigger Tool and an International Comparison Study. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(11):665-669. <https://www.ima.org.il/FilesUploadPublic/IMAJ/0/313/156940.pdf>
 24. Varallo FR, Dagli-Hernandez C, Pagotto C, de Nadai TR, Herdeiro MT, de Carvalho Mastroianni P. Confounding Variables and the Performance of Triggers in Detecting Unreported Adverse Drug Reactions. *Clin Ther*. 2017;39(4):686-696. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.005>
 25. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. *Applied Statistics for the Behavioral Sciences*. 5th ed. Boston (MA): Houghton Mifflin; 2003
 26. Ribeiro MR, Motta AA, Marcondes-Fonseca LA, Kalil-Filho J, Giavina-Bianchi P. Increase of 10% in the Rate of Adverse Drug Reactions for Each Drug Administered in Hospitalized Patients. *Clinics (São Paulo)*. 2018;73:e185. <http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2018/e185>
 27. Escrivá Gracia J, Brage Serrano R, Fernández Garrido J. Medication errors and drug knowledge gaps among critical-care nurses: a mixed multi-method study. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):640. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4481-7>
 28. Waleed Alhazzani, Fayez Alshamsi, Emilie Belley-Cote, Diane Heels-Ansdell, Romina Brignardello-Petersen,

- Mustafa Alquraini, et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med.* 2018; 44(1): 1–11. <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-5005-8>
29. Huang HB, Jiang W, Wang CY, Qin HY, Du B. Stress ulcer prophylaxis in intensive care unit patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2018;22(1):20. <https://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1937-1>.
30. Mas-Font S, Ros-Martinez J, Pérez-Calvo C, Villa-Díaz P, Aldunate-Calvo S, Moreno-Clari E. Prevention of acute kidney injury in Intensive Care Units. *Med Intensiva.* 2017;41(2):116-126. <https://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2016.12.004>.
31. Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-Induced Kidney Injury in the Elderly. *Drugs Aging.* 2017;34(10):729-741. <https://dx.doi.org/10.1007/s40266-017-0484-4>.

Contribuição dos autores

VNG trabalhou na coleta e tabulação dos dados e na redação do artigo; VNG, DDT e SRS: trabalharam na concepção e delineamento do estudo e realizaram a análise dos dados; VNG, DDT e SRS: trabalharam na redação e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final enviada.

Conflito de interesses

Não há.

Autor Correspondente:
Danilo Donizetti Trevisan
ddtrevisan@ufsj.edu.br

Editor:
Prof. Dr. Felipe Villela Gomes

Recebido: 29/04/2022

Aprovado: 25/05/2022
