Marisa Rosimeire Ribeiro

Incidência e fatores de risco de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados em clínicas de especialidades do Hospital das Clínicas da FMUSP

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Alergia e Imunopatologia
Orientador: Prof. Dr. Pedro Francisco Giavina-Bianchi Junior

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Marisa Rosimeire
Incidência e fatores de risco de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados em clínicas de especialidades do Hospital das Clínicas da FMUSP / Marisa Rosimeire Ribeiro. -- São Paulo, 2015.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Alergia e Imunopatologia.
Orientador: Pedro Francisco Giavina-Bianchi Junior.

Descritores: 1.Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos 2.Hipersensibilidade a drogas 3.Pacientes internados 4.Incidência 5.Fatores de risco 6.Polimedicação 7.Insuficiência renal crônica 8.Tempo de internação

USP/FM/DBD-140/15

DEDICATÓRIA

Para meu marido Marcelo, por todo companheirismo, amor e paciência.

Para meus pais, por seu exemplo de trabalho e perseverança.

Para meu irmão Alex, pela amizade.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser minha fortaleza e por conduzir meus caminhos.

Ao Marcelo, por acreditar em meus sonhos e me apoiar em todos os momentos.

À minha família, especialmente meus pais e meu irmão, pelo incentivo e acolhimento.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Pedro Giavina-Bianchi, pelo empenho, conhecimento e dedicação durante as etapas deste trabalho.

Ao Dr. Abílio, pelos ensinamentos, por alegrar nossas tardes e por ser inspiração para mim e para tantas pessoas.

Ao Dr. Luiz Augusto, pelo apoio científico e por compartilhar informações importantes na elaboração desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Jorge Kalil, pela oportunidade de desenvolver esta pesquisa e por acrescentar muito como pesquisador.

Às equipes e funcionários dos Serviços de Clínica Médica, Geriatria, Neurologia, Cirurgia Geral e Alergia e Imunologia Clínica, que colaboraram para o desenvolvimento do trabalho em suas enfermarias.

Aos amigos do Serviço de Alergia e Imunologia Clínica do HC pela amizade, incentivo e carinho que sempre tiveram comigo.

Aos pacientes e cuidadores, pela colaboração em responder aos questionários, pelo respeito com que me trataram e pela contribuição em meu crescimento pessoal.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas
Resumo
Abstract

1 INTRODUÇÃO 1
1.1 Definição e Classificação 1
1.2 Diagnóstico 4
1.3 Fatores de Risco Predisponentes 7
1.4 RAM em Pacientes Hospitalizados 9
2 OBJETIVOS 12
3 MÉTODOS 13
3.1 Análise Estatística 17
4 RESULTADOS 19
5 DISCUSSÃO 31
6 CONCLUSÕES 37
7 ANEXOS 38
8 REFERÊNCIAS 51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DRESS	*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*
EAACI	*European Academy of Allergology and Clinical Immunology*
ENDA	*European Network for Drug Allergy*
et al.	e outros
GINA	*Global Initiative for Asthma*
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDS	*Hypersensitivity Drug Syndrome*
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	Antígeno leucocitário humano
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IRC	Insuficiência renal crônica
ISAAC	*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*
NET	Necrólise epidérmica tóxica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PEGA	Pustulose exantemática generalizada aguda
RAM	Reações adversas a medicamentos
RHM	Reação de hipersensibilidade a medicamentos

RESUMO

Ribeiro MR. *Incidência e fatores de risco de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados em clínicas de especialidades do Hospital das Clínicas da FMUSP* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015. 59p.

A identificação de reações adversas a medicamentos (RAM) nos hospitais constitui uma importante medida da morbidade associada a medicamentos e de seu ônus sobre o sistema de saúde. Este estudo observacional não intervencionista teve por objetivo avaliar a incidência de RAM em pacientes hospitalizados, as características clínicas das reações e fatores de risco associados. Foram avaliados 472 pacientes de cinco clínicas do Hospital das Clínicas da FMUSP (Clínica Médica, Cirurgia Geral, Neurologia, Geriatria, Alergia e Imunologia Clínica), com formação de coorte prospectiva, analisando as características demográficas, comorbidades, número de medicações utilizadas antes e durante a hospitalização e tempo de internação. A prevalência das RAM foi de 1,7% e a incidência geral de RAM foi 16,2%, variando conforme a clínica avaliada, sendo maior na Clínica Médica (30%). As reações mais frequentes foram as do tipo A, predominando as manifestações gastrointestinais. A maior parte das reações foi classificada de gravidade moderada. O maior número de medicações utilizadas por paciente, insuficiência renal crônica e tempo de internação foram fatores de risco para RAM, porém não houve associação das reações com idade avançada. Antecedente de RAM anterior à internação foi identificado como fator de proteção. A incidência de reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM) foi de 3,2%, com maior número de medicações utilizadas por paciente como único fator de risco isolado, sem associação com as clínicas avaliadas ou gênero dos pacientes. As medicações mais associadas às RAM e RHM foram os antibióticos, opióides e contrastes iodados. Os medicamentos mais prescritos foram os sintomáticos. O estudo concluiu que as RAM são frequentes e potencialmente evitáveis. O conhecimento da incidência e dos fatores associados pode estimular a prevenção. A prescrição de medicações para pacientes internados deve ser mais criteriosa, especialmente para os mais susceptíveis, evitando a polifarmácia.

Descritores: 1.Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos 2.Hipersensibilidade a medicamentos 3.Pacientes internados 4.Incidência 5.Fatores de risco 6.Polimedicação 7.Insuficiência renal crônica 8.Tempo de internação.

ABSTRACT

Ribeiro MR. *Incidence and risk factors for adverse drug reactions in hospitalized patients at the "Hospital das Clínicas" of the University of São Paulo School of Medicine (HC-FMUSP)* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015. 59p.

The detection of adverse drug reactions (ADRs) in hospitalized patients is an important measure of morbidity associated with drugs and its burden on the health system. The objective of this non-interventionist observational study was to assess the incidence of ADRs in hospitalized patients, the clinical characteristics of reactions and associated risk factors. We evaluated 472 patients from five medical specialties of the Hospital das Clínicas-FMUSP (Internal Medicine, General Surgery, Neurology, Geriatrics, Clinical Immunology and Allergy). We performed a prospective cohort, analyzing the demographics features, comorbidities, number of medications used before and during hospitalization and length of stay in the hospital. The prevalence of ADRs was 1.7% and the overall incidence of ADRs was 16.2%, varying according to the specialty assessed, higher in the Internal Medicine (30%). The most frequent reactions were type A, with gastrointestinal manifestations being the most frequent. Most of the reactions were classified as moderate in severity. The greater number of drugs used, chronic renal failure and longer hospital stays were risk factors for ADRs, but there was no association between reactions and age. History of previous ADRs to admission was identified as a protective factor. The incidence of hypersensitivity drug reactions (HDRs) was 3.2%, with the greater number of medications used per patient as the sole isolated risk factor, without association with specialty or patient's gender. The main medications associated with ADRs and HDRs were antibiotics, opioids and iodinated contrast media. The most commonly prescribed medications were symptomatic ones. The study concluded that the ADRs are frequent and potentially preventable. Knowledge of the incidence and associated factors can stimulate prevention. The pharmacotherapy of in-patients should be more careful, especially for the more susceptible patients, avoiding polypharmacy.

Descriptors: 1.Adverse drug reactions 2.Hypersensitivity drug reactions 3.Inpatients 4.Incidence 5.Risk factors 6.Polypharmacy 7.Renal insufficiency, chronic 8.Length of stay.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição e Classificação

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) [1], reações adversas a medicamentos (RAM) são reações indesejáveis e não intencionadas que ocorrem devido ao uso de uma determinada medicação, em doses farmacológicas, para fins terapêuticos, profiláticos ou diagnósticos. Atualmente, não são consideradas reações adversas a medicamentos os efeitos decorrentes de doses maiores do que as habituais (superdosagem acidental ou intencional) [2].

O conceito de RAM deve ser diferenciado de eventos adversos. Não são consideradas RAM os danos sofridos pelo paciente resultantes de falha terapêutica ou de erros no uso de medicamentos, como dose incorreta, dose omitida, via de administração equivocada, horário de administração incorreto, entre outros. Estes são considerados eventos adversos [2].

Há várias classificações para as RAM disponíveis. A classificação farmacológica geral clássica, feita por Rawlins e Thompson e muito utilizada até hoje, divide as reações em dois grupos principais: reações tipo A, que são dose-dependentes e previsíveis, e reações tipo B, que não são dose-dependentes e são imprevisíveis [3].

As reações tipo A correspondem a maioria das RAM e são provocadas por ação ou efeito farmacológico exagerado do medicamento administrado nas doses habituais. São reações produzidas por superdosagem relativa, efeito colateral, citotoxicidade, interações medicamentosas ou alterações na forma farmacêutica. Exemplos de efeitos colaterais comuns são a hipoglicemia decorrente de agentes antidiabéticos, a taquicardia associada aos beta-adrenérgicos e a nefrotoxicidade que pode ser causada por aminoglicosídeos. Interações medicamentosas ocorrem quando a ação de um agente se altera com o uso concomitante de outro, como as complicações hemorrágicas em decorrência do uso de anticoagulante oral e sulfonamidas. A forma de administração também pode originar reações, como a flebite causada pelo antibiótico cefradina por via endovenosa, o que não ocorre com a via oral. Essas reações decorrem da variabilidade individual na resposta aos medicamentos, dependendo de propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, e são tratadas com ajustes de doses ou troca do agente utilizado [3, 4].

As reações do tipo B correspondem a cerca de 10–15% de todas as RAM e podem estar relacionadas à susceptibilidade genética. As reações do tipo B ocorrem por vários mecanismos, dentre os quais está a hipersensibilidade. Como exemplo, os exantemas são bastante frequentes nos pacientes com hipersensibilidade a antibióticos betalactâmicos [4-6].

As reações de hipersensibilidade a medicações (RHM) são um importante tipo de RAM, iniciadas pela exposição a uma dose tolerada por indivíduos saudáveis. Caracterizam-se por sintomas objetivos, reprodutíveis em nova exposição [6]. Qualquer medicamento é um potencial desencadeante de RHM, que, na maioria das vezes, ocorrem de maneira súbita e imprevisível [7].

Conceitualmente, muitos critérios caracterizam uma RHM: 1) a reação não é um efeito farmacológico esperado; 2) o período de sensibilização geralmente precede a reação; 3) a reação pode ocorrer com uma dose muito mais baixa que a requerida para o efeito farmacológico; 4) os sintomas clínicos são característicos e reprodutíveis; 5) a resolução ocorre em certo intervalo de tempo esperado, usualmente dias, após a descontinuação do uso; 6) a reação de hipersensibilidade pode ocorrer devido à reatividade química cruzada [6, 7]. As RHM podem ser classificadas em alérgicas ou não alérgicas.

De acordo com a *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI), reações de hipersensibilidade desencadeadas por respostas imunes específicas, classificadas em um dos quatro tipos de Gell e Coombs, são consideradas alérgicas. Essas reações podem ser divididas em IgE-mediadas ou tipo I (por exemplo, anafilaxia por penicilina) e não IgE-mediadas (tipos II, III e IVa, IVb, IVc e IVd) [8]. As RAM que clinicamente se assemelham a alergia, mas não apresentam um processo imunológico específico demonstrado, são classificadas como reações de hipersensibilidade não alérgica e englobam quadros de intolerância ou de alterações enzimáticas. Exemplos são as alterações do metabolismo do ácido araquidônico, como observado na maioria dos casos de reações de hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), e da bradicinina, como no caso das reações aos inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA) [4, 9].

Com relação ao tempo, podemos classificar as RHM em imediatas e não imediatas. As imediatas ocorrem na primeira hora após a última dose do medicamento administrada e se manifestam clinicamente por urticária,

angioedema, rinite, broncoespasmo e choque anafilático. As não-imediatas ocorrem após a primeira hora da administração e têm como principais manifestações os exantemas e a urticária/angioedema de início tardio. Pode haver reações mesmo após semanas, como, por exemplo, a pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), ou anos, como o angiodema por IECA. Também podem ocorrer erupções fixas, dermatite esfoliativa e reações sistêmicas, como a síndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - "rash" com sintomas sistêmicos e eosinofilia), atualmente denominada de síndrome de hipersensibilidade a drogas (HDS: *Hypersensitivity Drug Syndrome*), devido ao fato de que vários pacientes não apresentam eosinofilia[10]. Outras reações sistêmicas são a Síndrome de Stevens–Johnson e Síndrome de Lyel ou necrólise epidérmica tóxica (NET). As reações imediatas, em geral, são IgE-mediadas, sendo que os mecanismos envolvidos nas não-imediatas parecem ser múltiplos e heterogêneos [11].

1.2 Diagnóstico

A necessidade de desenvolver critérios que auxiliassem e ao mesmo tempo unificassem o diagnóstico das RAM deu origem a diversos algoritmos e tabelas de decisão que, quando adequadamente aplicados, permitem maior precisão no estabelecimento da relação causal entre o medicamento e a reação. Essas sistematizações surgiram a partir da década de setenta e tornaram-se mais ou menos aceitas conforme sua aplicabilidade na rotina

clínica, reprodutibilidade e facilidade de interpretação. Os algoritmos partem, em geral, da definição de reações adversas da OMS, a qual exclui falência terapêutica, envenenamento acidental ou proposital e o abuso de medicações. A aplicação desses algoritmos permite o estabelecimento da força da relação causal entre o uso do medicamento e a reação, ou seja, qual o grau de certeza desta relação causa-efeito. As RAM podem ser classificadas quanto à "força" da relação causal em definida, provável, possível, condicional e duvidosa (incerta)[12, 13].

Uma vez que se conhece a sequência temporal e o tipo de reação adversa, é necessário estabelecer se há nexo causal com determinada medicação. Muitas vezes, a RAM está associada ao mecanismo de ação do medicamento, o que reforça a hipótese causal. Deve-se certificar, também, de que o evento não se relaciona ao quadro clínico do paciente, nem pode ser atribuído a outros medicamentos porventura em uso, ou seja, se não há outra hipótese que possa explicar a manifestação clínica observada.

Se a manifestação clínica é desencadeada pelo medicamento, seria de se esperar que a suspensão deste levasse a melhora do quadro. Este é outro aspecto levado em consideração para se estabelecer a relação causal. Deve-se ponderar, contudo, que existem casos de patologia irreversível, nos quais este quesito não se aplica.

Uma última questão é se a reação reapareceu após a reexposição ao medicamento. Embora seja importante para se estabelecer indubitavelmente a relação causal, esta questão tem limitações práticas, pois não seria ético reexpor inadvertidamente o paciente ao medicamento possivelmente associado

a um efeito indesejável, particularmente se este for grave. Neste caso a avaliação da reexposição restringe-se aos casos de história de exposição anterior com reações semelhantes, ou exposição acidental, deliberadamente, ou através de um teste de provocação placebo-controlado [3, 12].

Dentre os algoritmos mais antigos em nosso meio, destaca-se o de Karch e Lasagna[14] resumido no Anexo C. Este consiste de um número de questões fechadas abordando os aspectos contemplados acima, a serem respondidas de forma dicotômica. A combinação dos resultados leva ao estabelecimento da "força" da relação causal. Deve-se considerar como uma limitação deste instrumento, o fato de que uma RAM só pode ser julgada definida se houve reexposição ao medicamento, o que, como discutido anteriormente, raramente é o caso.

Naranjo et al.[12], utilizando critérios semelhantes, porém mais detalhados, atribuíram valores numéricos às respostas e o somatório dos valores obtidos indica a força da causalidade – Anexo D. Sendo um dos algoritmos mais utilizado em estudos em RAM, os critérios de Naranjo et al.[12] são compatíveis com a OMS para avaliação de causalidade ou imputabilidade do medicamento, já que esta considera: a compatibilidade da relação temporal entre a exposição e a reação observada; a farmacologia (incluindo o conhecimento da ocorrência e frequência da RAM e se estas são compatíveis com a manifestação clínica observada); a plausibilidade médica ou farmacológica (sinais e sintomas, testes de laboratório, anatomia patológica, mecanismos); e a possibilidade de exclusão de outras causas. Estes critérios

apresentam a vantagem de serem internacionalmente consensualizados e fáceis de utilizar [2, 12, 13, 15].

Com relação à gravidade, as RAM podem ser classificadas em leves, moderadas ou graves, conforme os critérios de Hartwig et al.[16] - Anexo F. A gravidade varia de acordo com a necessidade de tratamento, admissão ou prorrogação do tempo de internação e os danos infringidos ao paciente.

1.3 Fatores de Risco Predisponentes

- Idade

Indivíduos nos extremos de idade são descritos como mais suscetíveis a apresentarem RAM. Alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas à idade, comorbidades, polifarmácia, automedicação, prescrição mais frequente de medicamentos e seu uso incorreto são fatores associados ao maior risco. Agentes que atuam no sistema nervoso central como hipnóticos e antidepressivos estão particularmente envolvidos nestas reações [17, 18].

- Gênero

As reações ocorrem no gênero feminino mais comumente, independente da frequência da utilização de medicações. Fatores predisponentes seriam o uso de anticoncepcionais por vários anos e alterações hormonais [19]. Além disso, o uso de cosméticos pode causar sensibilização ao amônio quaternário, com maior risco de reação cruzada com relaxantes neuromusculares[20].

- Raça

Variações genéticas ligadas ao HLA, metabolização enzimática e receptores químicos têm sido associadas à variabilidade individual para predispor RAM. O polimorfismo genético pode alterar o metabolismo de uma medicação ou a resposta imune do paciente durante o tratamento. Assim, por exemplo, indivíduos acetiladores lentos para certos medicamentos apresentam maior chance de reações. Também se constatou que alterações de colinesterase podem prolongar ação de bloqueadores neuromusculares [18, 19] e que afro-americanos são mais susceptíveis a desenvolver angioedema relacionado com IECA do que outros grupos étnicos [21]. Alto risco de reações cutâneas graves ocorre em chineses, tailandeses, malaios e indianos com HLA-B*15:02 durante uso de carbamazepina e em africanos e europeus com HLA-B*57:01 quando utilizam abacavir [22].

- Comorbidades

Estudos mostram que pacientes atópicos, principalmente com asma, apresentam maior risco de gravidade, caso apresentem reações anafiláticas, independente da etiologia [23]. Pacientes com insuficiência renal ou hepática apresentam maior risco para reações por medicamentos, devido à dificuldade de eliminação ou metabolização destes, respectivamente[19, 24].

Infecções virais em geral, especialmente pelo vírus *Epstein-Barr*, vírus da hepatite C e Herpesvírus 6, podem apresentar sinergismo para precipitar ou aumentar a intensidade de uma RAM [25]. A síndrome da imunodeficiência adquirida aumenta o risco de reações, em especial à sulfametoxazol e trimetoprim [19, 26].

- Associação de Medicamentos

O risco de RAM é maior nos pacientes em uso de múltiplas medicações. Substâncias não prescritas como suplementos e fitoterápicos também podem interagir com as medicações de uso contínuo. Como exemplo, a ginko biloba tem efeito antiagregante plaquetário e não deve ser administrada junto com anticoagulantes [27-29].

1.4 RAM em Pacientes Hospitalizados

A detecção de RAM nos hospitais constitui uma importante medida da morbidade associada a medicamentos e de seu ônus sobre o sistema de saúde [29]. A identificação de uma RAM no hospital pode prevenir o fenômeno da "prescrição em cascata", descrita por Gill et. al [30], em que o efeito adverso de um medicação prescrita leva a prescrições adicionais (por exemplo, uso de inibidores da colinesterase que levam à utilização de medicações anticolinérgicas para incontinência).

A taxa de incidência das RAM hospitalares constitui um parâmetro essencial para determinar a qualidade do atendimento e informações inadequadas sobre a mesma constituem o fator mais importante no fracasso em adotar medidas com impacto significativo na segurança dos pacientes [31]. Os pacientes hospitalizados representam uma população de interesse especial para estudo de RAM, pois geralmente necessitam de tratamentos com medicações não habituais, apresentam comorbidades e podem ser observados de forma direta [32].

Estima-se que as RAM ocorram em 10% da população geral e em 10 a 20% nos pacientes internados. De todas as reações adversas, cerca de 15 a 20% correspondem a RHM [33].

Até um em cada sete pacientes internados pode ter uma RAM [34]. Estima-se ainda, que pacientes com RAM permaneçam 6,5 dias a mais no hospital que aqueles sem RAM [19, 24]. Lazarou et al.[27] mostraram, em metanálise, que 0,32% dos pacientes hospitalizados entre 1966 e 1996 morreram em decorrência de uma RAM, com uma estimativa de 106 mil mortes nos EUA neste período.

Com as mudanças demográficas atuais, como o envelhecimento da população, além das mudanças na prática clínica que ocorreram nas últimas décadas, há necessidade de mais estudos abordando as RAM. No Brasil, há dados limitados sobre RAM, especialmente após a internação. Paffenbach et al.[35] relataram que 6,6% das causas das internações hospitalares em um hospital de atenção terciária em Campinas tiveram uma RAM implicada. Um estudo observacional realizado na Inglaterra, com 18.820 pacientes, constatou um número similar, 6,5% das internações tendo como causa direta uma RAM [35, 36]. Já Noblat et al. [37] encontraram 2,1% ao avaliarem 10.272 internações em Salvador.

Camargo et al.[38] estudaram RAM na unidade de medicina interna de um hospital do Rio Grande do Sul e demonstraram que houve suspeita de RAM em 43% dos 333 pacientes internados, porém incluíram as reações duvidosas pelos critérios de imputabilidade. Já Rozenfeld et al.[39], em estudo retrospectivo de 2007 com 2.092 pacientes, observaram 26,6% de eventos

adversos a medicamentos, mas estes incluíam na estatística, as reações causadas por erros de prescrição, dispensação e administração da medicação. Em estudo semelhante, porém com 240 pacientes, Giordani et at. [40] encontraram 14,6% de eventos adversos em um hospital do Paraná.

Avaliando retrospectivamente a relação entre eventos adversos e óbitos, em pacientes admitidos no pronto-socorro do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), de 1996 a 1999, com diagnóstico presumido de acidente vascular encefálico, Daud-Gallotti et al.[41] observaram RAM em 9% dos pacientes estudados. Em um estudo prospectivo para eventos adversos médicos, realizado na enfermaria de pacientes agudos da Geriatria, (também no HC-FMUSP) foram identificados 47,9% de eventos adversos relacionados a medicamentos em 171 admissões entre abril de 2007 e junho de 2008[42].

Muitos estudos em nosso meio apresentam abordagem unidisciplinar por farmacêuticos ou são realizados somente em serviços de admissão, monitoram apenas reações cutâneas, ou avaliam poucas classes de medicações, além de abordarem eventos adversos e não reações adversas a medicamentos. Há necessidade de dados de incidência e de fatores de risco, não existindo dados comparativos em relação a diferentes especialidades médicas.

2 OBJETIVOS

Principais:

- Determinar a incidência das reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados
- Identificar fatores de risco associados

Secundários:

- Determinar a prevalência das reações adversas a medicamentos
- Classificar as reações quanto ao tipo e gravidade
- Descrever as medicações envolvidas
- Identificar as medicações mais prescritas
- Comparar as clínicas avaliadas

3 MÉTODOS

Selecionou-se uma amostra de conveniência, com formação de coorte prospectiva, início em dia aleatório e término após completar a inclusão de 100 pacientes em cada clínica. O acompanhamento foi realizado desde a inclusão do paciente até a alta hospitalar, com revisão de prontuários desde o primeiro dia da hospitalização. O período de avaliação foi de fevereiro de 2010 a dezembro de 2013.

Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pela Comissão de Ética (550/08) (Anexo B) em conjunto com o estudo, os pacientes internados foram incluídos na pesquisa e entrevistados. O questionário sugerido pelo *European Network for Drug Allergy* (ENDA), utilizado no ambulatório de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP (Anexo A) [43, 44] foi preenchido pelo pesquisador, assim como um questionário para avaliar asma e atopia, desenvolvido com base na *Global Initiative for Asthma* (GINA) e no *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) (Anexo E) [45-47].

A internação foi considerada exposição e a presença ou ausência de RAM, o desfecho. A definição de RAM preconizada pela OMS foi utilizada [1]. Foram selecionadas cinco clínicas do HC-FMUSP para aplicação do protocolo: Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Neurologia, Geriatria e Alergia/Imunologia. A Clínica Médica e a Clínica Cirúrgica foram selecionadas por incluírem a maioria dos pacientes internados no HC-FMUSP, a Geriatria para se observar a eventual influência da idade na frequência das reações, a Neurologia pelo

potencial de RAM por anticonvulsivantes e a Alergia/Imunologia pelas características diferenciadas dos pacientes. As clínicas foram comparadas quanto às variáveis qualitativas e quantitativas. As variáveis qualitativas analisadas foram: gênero, raça, idade, história de RHM na família, atopia no paciente e na família, diagnóstico de asma, insuficiência renal crônica (IRC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), hepatopatia, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e urticária crônica. Como variáveis quantitativas, foram estudadas: número de comorbidades, número de diagnósticos, número de medicações antes e durante a internação, número de dias de hospitalização.

As reações foram divididas em RAM (correspondentes ao total de reações) e RHM, um subgrupo que englobou apenas as RAM não dose-dependentes, com período de sensibilização compatível com o tipo de reação e que fossem potencialmente reprodutíveis.

Critérios de Inclusão:

- Pacientes com idade mínima de 18 anos, de ambos os gêneros
- Tempo mínimo de internação de 48 horas nas clínicas avaliadas
- Capacidade cognitiva de responder às questões ou representante legal/cuidador capaz de responder os questionários

Critérios de Exclusão:

- Pacientes internados por RAM
- Tempo de internação < 48 horas ou reinternação
- Déficit cognitivo ou sem cuidador capaz de responder os questionários

Seguimento:

Os pacientes de cada clínica foram avaliados de forma sequencial e seguidos até a alta hospitalar, com visitas em dias alternados e acompanhamento das evoluções e das prescrições médicas. No caso de internações seriadas, foi considerada apenas a primeira internação.

Todos os pacientes foram orientados a telefonar ou procurar o Ambulatório de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP caso apresentassem alguma reação em até 30 dias após a alta hospitalar. Os prontuários também foram analisados posteriormente para busca de reações tardias que ocorressem no período citado. As equipes médicas das clínicas foram informadas sobre o estudo e também solicitadas a notificar diretamente os pesquisadores, caso ocorresse alguma reação.

Na suspeita de RAM, a escala de probabilidade de Naranjo et al.[12] (Anexo D) foi utilizada para estabelecer critérios de relação causal, classificando as reações em possíveis, prováveis ou definidas. As RAM classificadas como duvidosas foram excluídas. As reações também foram classificadas em tipos A e B segundo critérios de Rawlins e Tompson [3] e, a seguir, conforme a gravidade pelos critérios de Hartwig et al[16] em leves, moderadas e graves (Anexo F).

A incidência foi calculada através da razão entre o número de casos novos de RAM e o número de expostos no mesmo período. A prevalência foi calculada através da razão entre o número de casos conhecidos de RAM e o número total de pacientes durante o mesmo período.

A densidade de incidência foi calculada através da razão entre o número de casos novos de RAM e o número de pessoas-tempo de observação. Nesse caso, o denominador é calculado somando-se o tempo de internação de cada um dos pacientes, sendo a unidade de tempo “em dias” escolhida para este estudo. Esta medida de pessoa-tempo parte da constatação de que o pesquisador é incapaz de saber o que ocorre com os indivíduos da população antes de sua entrada ou depois de sua saída do estudo. Ou seja, não há como saber se, antes ou depois do estudo, os indivíduos estavam sob risco: tudo que se pode garantir é o período de observação.

A razão de chances ou razão de possibilidades (OR) foi calculada através da razão entre a chance de RAM ocorrer em uma clínica e a chance de ocorrer em outra clínica, com a Clínica Médica como referência. Chance é a possibilidade de ocorrência de RAM dividida pela possibilidade da não ocorrência da mesma condição. Uma razão de chances de 1 indica que a condição sob estudo é igualmente provável de ocorrer nos dois grupos. Uma razão de chances maior do que 1 indica que a condição tem maior probabilidade de ocorrer no primeiro grupo. Finalmente, uma razão de chances menor do que 1 indica que a probabilidade é menor no primeiro grupo do que no segundo. O cálculo de risco relativo (RR) foi obtido pela razão entre as densidades de incidências, utilizando-se a Clínica Médica como referência, levando-se em conta todos os pacientes em relação a todos os dias.

3.1 Análise Estatística

As características pessoais e clínicas dos pacientes foram descritas segundo a clínica de internação, com uso de frequências absolutas e relativas para as características qualitativas e medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, P25 e P75) para as características quantitativas. As associações entre as características qualitativas e as clínicas de internação foram verificadas com uso de testes qui-quadrado ou testes da razão de verossimilhanças - Kirkwood e Sterne [48]. As características quantitativas foram comparadas entre as clínicas pelo de testes Kruskal-Wallis, seguidos de comparações múltiplas de Dunn; exceção apenas para as idades, que foram comparadas entre as clínicas através do teste ANOVA, seguido de comparações múltiplas de Tukey [49].

Foram descritas as ocorrências de reações adversas e por hipersensibilidade segundo as variáveis avaliadas. O teste qui-quadrado, teste da razão de verossimilhanças ou teste exato de Fisher foram utilizados para identificar possíveis associações entre as variáveis qualitativas. As variáveis quantitativas segundo ocorrência de reações foram comparadas com uso do teste Mann-Whitney, com exceção das idades que foram comparadas pelo teste t-Student [48]. As razões de chance de cada variável de interesse para ocorrência de RAM e RHM, com respectivos intervalos de confiança de 95%, foram calculadas com uso de regressão logística simples [50], para quantificar a influência isolada de cada característica na ocorrência de reações adversas.

Foram estimados modelos de regressão logística múltipla[50] para RAM, selecionando-se as variáveis que nos testes bivariados apresentaram níveis de significância inferiores a 0,20 ($p < 0,20$), e para as RHM apenas para as características que apresentaram níveis descritivos significativos nos testes bivariados ($p < 0,05$), devido ao baixo número de reações por hipersensibilidade, mantendo-se nos modelos finais apenas as variáveis com nível de significância inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

Casuística:

Foram selecionados 472 pacientes, dos quais oito (1,7%), tiveram RAM como causa da internação (Tabela 1). Quase todas as internações por RAM foram em decorrência de reações de hipersensibilidade (87,5%). Estes pacientes foram excluídos dos demais cálculos.

Tabela 1: RAM como diagnóstico de internação e medicação suspeita

Especialidade	Provável medicação envolvida
Clínica Médica	
Vasculite por medicação (1)	Ceftriaxone?ou Cefepime?
Anemia hemolítica autoimune (1)	Amoxicilina? ou Diclofenaco?
Geriatria	
Anafilaxia (1)	Antitussígeno? (nome não informado)
Insuficiência Renal Aguda (1)	Nimesulida
Alergia e Imunologia	
DRESS (3)	Lamotrigina (1), Fenobarbital (1) e Fenitoína (1)
Anafilaxia (1)	Insulina

O número de pacientes avaliados na Imunologia foi menor que das demais clínicas (Tabela 2), o que foi relacionado tanto ao número menor de leitos nessa clínica, quanto ao elevado índice de reinternações. A média de idade dos 464 pacientes incluídos no estudo foi de 57,5 anos (DP:±19,9) e 239 eram do gênero feminino. O número médio de tempo de hospitalização foi de 16,8 dias e o número médio de medicações utilizadas durante a internação foi de 15,5 medicações por paciente (Tabela 2).

As clínicas são diferentes entre si quando são comparadas as características gerais dos pacientes avaliados, como idade, raça, número de dias de hospitalização, número de medicações utilizadas previamente e durante a internação e número de comorbidades (Tabela 2). Na análise da história familiar de atopia, história familiar de hipersensibilidade a medicamentos e presença de comorbidades, como infecção pelo HIV e hepatopatia, não foram observadas diferenças entre as clínicas. Entretanto, a comparação de outras comorbidades, como atopia, asma, IRC, ICC e urticária crônica, identificou diferenças significativas (Tabela 3).

Tabela 2: Características gerais dos pacientes avaliados por clínica

Variável	Clínica												
	Médica (N = 100)		Geriatria (N = 100)		Neurologia (N = 103)		Cirurgia Geral (N = 100)		Imunologia (N = 61)		**Total (N = 464)**		**p**
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Gênero													0,077
Feminino	48	48,0	61	61,0	43	41,7	54	54,0	33	54,1	239	51 ,5	
Masculino	52	52,0	39	39,0	60	58,3	46	46,0	28	45,9	225	48,5	
Raça													**<0,001#**
Branco	50	50,0	70	70,0	51	49,5	46	46,0	51	83,6	268	57,8	
Pardo	39	39,0	24	24,0	44	42,7	43	43,0	8	13,1	158	34,1	
Negro	8	8,0	1	1,0	4	3,9	6	6,0	1	1,6	20	4,3	
Amarelo	3	3,0	5	5,0	4	3,9	5	5,0	1	1,6	18	3,9	
Idade (anos)													**<0,001***
média (DP)	55,7 (18,3)		79,3 (8)		48 (18)		56,6 (16,2)		42,1 (1 5,3)		57,5 (19,9)		
mediana (P25; P75)	56,5 (43,3; 70,8)		80 (74; 85)		45 (34; 63)		60 (43,3; 68)		42 (29,5; 55,5)		59 (41,3; 75)		
No dias internado													**<0,001****
média (DP)	21,1 (17,9)		19,8 (18, 1)		18,8 (16,2)		12,9 (15,3)		8,3 (5,4)		16,8 (16,4)		
mediana (P25; P75)	8 (15; 29,5)		10 (14; 23)		8 (14; 25)		4,3 (9; 16)		4 (7; 10)		6 (12; 21)		
No comorbidades													**<0,001****
média (DP)	2,3 (1,6)		3,9 (2)		1,6 (1,7)		2,1 (1,5)		2,8 (2)		2,5 (1 ,9)		
mediana (P25; P75)	1 (2; 3)		2 (4; 5)		0 (1; 2)		1 (2; 3)		1 (3; 4)		1 (2; 4)		
No diagnósticos internado													**<0,001****
média (DP)	2,1 (1,3)		2,3 (1,3)		1,6 (0,8)		1,6 (1,1)		1,3 (0,6)		1,8 (1,1)		
mediana (P25; P75)	1 (2; 3)		1 (2; 3)		1 (1; 2)		1 (1; 2)		1 (1; 2)		1 (1 ; 2)		
No med antes de internar													**<0,001****
média (DP)	3,5 (3)		6,1 (3,2)		3,6 (2,9)		2,6 (2,5)		6,9 (4)		4,3 (3,4)		
mediana (P25; P75)	1 (3; 5)		3,3 (6; 8)		1 (3; 5)		0 (2; 4)		4 (6; 10)		2 (4; 6)		
No medicações na internação													**0,001****
média (DP)	15,9 (8,5)		15,6 (8)		15,4 (8,4)		17,2 (7,8)		12,5 (7, 1)		15,5 (8, 1)		
mediana (P25; P75)	9 (14,5; 21)		10 (14; 19,8)		10 (13; 20)		12 (16,5; 21)		8 (11; 15)		10 (14; 20)		

Tabela 3: Características específicas dos pacientes avaliados por clínica

Variável	Clínica												
	Médica (N = 100)		Geriatria (N = 100)		Neurologia (N = 103)		Cirurgia Geral (N = 100)		Imunologia (N = 61)		**Total (N = 464)**		**p**
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
História familiar de RHM													0,144
Não	85	85,0	91	91,0	92	89,3	92	92,0	49	80,3	409	88,1	
Sim	15	15,0	9	9,0	11	10,7	8	8,0	12	19,7	55	11,9	
História de atopia na família													0,110
Não	61	61,0	74	74,0	65	63,1	66	66,0	33	54,1	299	64,4	
Sim	39	39,0	26	26,0	38	36,9	34	34,0	28	45,9	165	35,6	
Atopia no paciente													**<0,001**
Não	93	93,0	93	93,0	88	85,4	87	87,0	38	62,3	399	86,0	
Sim	7	7,0	7	7,0	15	14,6	13	13,0	23	37,7	65	14,0	
Asma													**<0,001**
Não	87	87,0	95	95,0	100	97,1	90	90,0	36	59,0	408	87,9	
Sim	13	13,0	5	5,0	3	2,9	10	10,0	25	41,0	56	12,1	
ICC													**<0,001**
Não	85	85,0	76	76,0	101	98,1	98	98,0	60	98,4	420	90,5	
Sim	15	15,0	24	24,0	2	1,9	2	2,0	1	1,6	44	9,5	
IRC													**< 0,001#**
Não	82	82,0	90	90,0	103	100,0	98	98,0	60	98,4	433	93,3	
Sim	18	18,0	10	10,0	0	0,0	2	2,0	1	1,6	31	6,7	
Hepatopatia													0,247#
Não	96	96,0	94	94,0	102	99,0	98	98,0	58	95,1	448	96,6	
Sim	4	4,0	6	6,0	1	1,0	2	2,0	3	4,9	16	3,4	
HIV													0,161#
Não	98	98,0	99	99,0	103	100,0	98	98,0	58	95,0	456	98,3	
Sim	2	2,0	1	1,0	0	0,0	2	2,0	3	5,0	8	1,7	
Urticária crônica													**0,001#**
Não	98	98,0	99	100,0	103	100,0	100	100,0	56	91,8	456	98,5	
Sim	2	2,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0	5	8,2	8	1,5	

A média de idade geral dos pacientes internados na Geriatria, como esperado, foi estatisticamente maior que nas demais clínicas, sendo que na Cirurgia Geral os pacientes apresentaram, em média, maior idade que pacientes da Neurologia e da Imunologia. O número de dias internados foi estatisticamente menor na Cirurgia Geral e na Imunologia comparados às demais clínicas, o número de comorbidades foi estatisticamente maior na Geriatria e menor na Neurologia, o número de diagnósticos durante a internação foi maior na Clínica Médica e na Geriatria, o número de medicações

utilizadas antes da internação foi estatisticamente maior na Geriatria e Imunologia e o número de medicações administradas durante a internação foi estatisticamente menor na Imunologia que nas demais clínicas (Anexo G).

Da mesma forma, a incidência de RAM variou conforme a clínica em estudo, sendo maior na Clínica Médica (Figura 1). Não houve diferença significativa na incidência de RHM entre as clínicas (p=0,278).

Os pacientes internados na Clínica Médica apresentaram mais reações adversas que os pacientes das demais clínicas, assim como os pacientes com IRC. Pacientes com antecedente de RAM apresentaram estatisticamente menos RAM (p = 0,017) e pacientes com RAM apresentaram estatisticamente mais dias internados, maior número de diagnósticos e maior número de medicações na internação (Tabela 4).

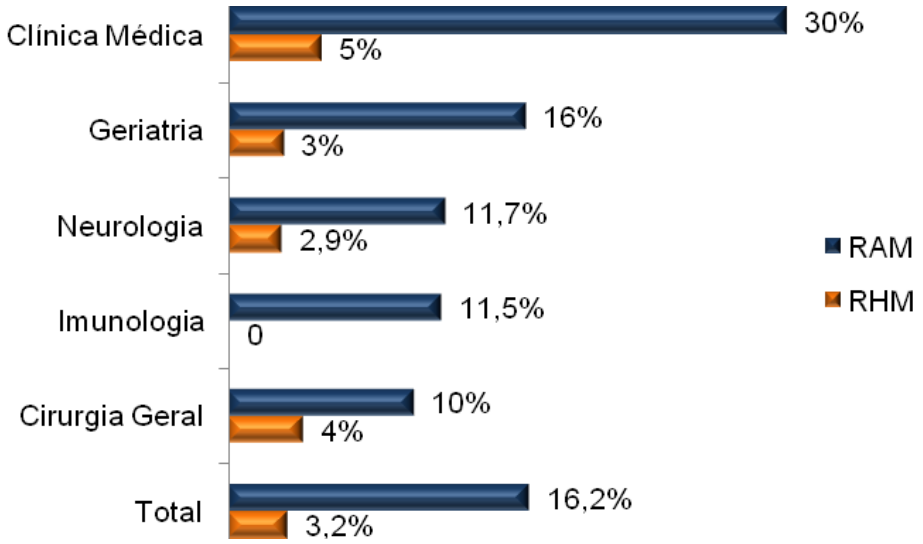

Figura 1: Incidência de RAM e RHM durante a internação por clínica

Tabela 4: Comparação entre os pacientes com e sem RAM

Variável	RAM na internação				OR	IC (95%)		Total (N = 464)	p
	Não (N = 389)		Sim (N = 75)						
	n	%	n	%		Inferior	Superior		
Clínica									**0,001**
Médica	70	70,0	30	30,0	1,00			100	
Geriatria	84	84,0	16	16,0	0,44	0,22	0,88	100	
Neurologia	91	88,3	12	11,7	0,31	0,15	0,64	103	
Cirurgia Geral	90	90,0	10	10,0	0,26	0,12	0,57	100	
Imunologia	54	88,5	7	11,5	0,30	0,12	0,74	61	
Gênero									0,243
Feminino	205	85,8	34	14,2	1,00			239	
Masculino	184	81,8	41	18,2	1,34	0,82	2,21	225	
Raça									0,870#
Branco	227	84,7	41	15,3	1,00			268	
Pardo	131	82,9	27	17,1	1,14	0,67	1,94	158	
Negro	17	85,0	3	15,0	0,98	0,27	3,49	20	
Amarelo	14	77,8	4	22,2	1,58	0,50	5,05	18	
História familiar de RHM									0,225
Não	346	84,6	63	15,4	1,00			409	
Sim	43	78,2	12	21,8	1,53	0,77	3,07	55	
História de atopia na família									0,380
Não	254	84,9	45	15,1	1,00			299	
Sim	135	81,8	30	18,2	1,25	0,76	2,08	165	
Atopia no paciente									0,858
Não	335	84,0	64	16,0	1,00			399	
Sim	54	83,1	11	16,9	1,07	0,53	2,15	65	
Asma									0,451
Não	344	84,3	64	15,7	1,00			408	
Sim	45	80,4	11	19,6	1,31	0,65	2,68	56	
ICC									0,416
Não	354	84,3	66	15,7	1,00			420	
Sim	35	79,5	9	20,5	1,38	0,63	3,00	44	
IRC									**0,012**
Não	368	85,0	65	15,0	1,00			433	
Sim	21	67,7	10	32,3	2,70	1,21	5,99	31	
Hepatopatia									0,488*
Não	374	83,5	74	16,5	1,00			448	
Sim	15	93,8	1	6,2	0,34	0,04	2,59	16	
HIV									>0,999*
Não	382	83,7	74	16,3	1,00			456	
Sim	7	87,5	1	12,5	0,74	0,09	6,07	8	
Urticária crônica									0,605*
Não	382	83,6	75	16,4	1,00			457	
Sim	7	100,0	0	0,0	a		.	7	
RAM prévias									**0,017**
Não	229	80,5	55	19,5	1,00			284	
Sim	160	88,9	20	11,1	0,52	0,30	0,89	180	
RHM prévias									0,415
Não	328	83,2	66	16,8	1,00			394	
Sim	61	87,1	9	12,9	0,73	0,35	1,55	70	
Idade (anos)					1,00	0,99	1,02		0,623&
média (DP)	57,3 (20)		58,5 (19,9)					57,5 (19,9)	
mediana (P25; P75)	59 (42; 75)		63 (40; 76)					59 (41,3; 75)	
No dias internado					1,04	1,02	1,05		**<0,001****
média (DP)	14,7 (13,5)		27,9 (24,4)					16,8 (16,4)	
mediana (P25; P75)	11 (6; 18)		21 (10; 38)					12 (6; 21)	
No comorbidades					0,99	0,87	1,13		0,731**
média (DP)	2,5 (1,9)		2,5 (2)					2,5 (1,9)	
mediana (P25; P75)	2 (1; 4)		2 (1; 4)					2 (1; 4)	
No diagnósticos internado					1,71	1,41	2,07		**<0,001****
média (DP)	1,7 (1)		2,5 (1,6)					1,8 (1,1)	
mediana (P25; P75)	1 (1; 2)		2 (1; 3)					1 (1; 2)	
No med antes de internar					0,96	0,89	1,03		0,274**
média (DP)	4,4 (3,5)		3,9 (3,2)					4,3 (3,4)	
mediana (P25; P75)	4 (2; 6)		3 (2; 6)					4 (2; 6)	
No medicações na internação					1,09	1,06	1,12		**<0,001****
média (DP)	14,5 (7,2)		21,1 (10,2)					15,5 (8,1)	
mediana (P25; P75)	13 (9; 18)		19 (14; 28)					14 (10; 20)	

Pacientes internados na Clínica Médica apresentaram estatisticamente maior chance de RAM quando comparados às demais clínicas ($p < 0,05$), excetuando-se a Imunologia ($p = 0,170$). A presença de reações adversas prévias na história clínica dos pacientes está associada à chance 57% menor de RAM.

Observou-se ainda que, para cada medicação introduzida durante a internação, houve aumento de 10% na chance de RAM, independente das demais características dos pacientes (Tabela 5). Analisando cada característica de interesse em relação à ocorrência de RHM, observou-se que pacientes com estas reações apresentaram estatisticamente maior número de dias internados, maior número de diagnósticos e maior número de medicações na internação (Tabela 6).

Tabela 5: Chance de RAM nos pacientes nas diversas clínicas

Variável	**OR**	**IC (95%)**		**p**
		Inferior	Superior	
Clínica				
Médica	1,00			
Geriatria	0,37	0,18	0,78	**0,009**
Neurologia	0,25	0,11	0,56	**0,001**
Cirurgia Geral	0,17	0,07	0,40	**<0,001**
Imunologia	0,51	0,19	1,34	0,170
RAM prévias				
Não	1,00			
Sim	0,43	0,23	0,80	**0,008**
No medicações na internação	1,10	1,06	1,13	**<0,001**

Tabela 6: Comparação entre os pacientes com e sem RHM

Variável	RHM na internação				OR	IC (95%)		Total (N = 464)	p
	Não (N = 449)		Sim (N = 15)						
	n	%	n	%		Inferior	Superior		
Clínica									0,278#
Médica	95	95,0	5	5,0	1,00			100	
Geriatria	97	97,0	3	3,0	0,59	0,14	2,53	100	
Neurologia	100	97,1	3	2,9	0,57	0,13	2,45	103	
Cirurgia Geral	96	96,0	4	4,0	0,79	0,21	3,04	100	
Imunologia	61	100,0	0	0,0	a			61	
Gênero									0,152
Feminino	234	97,9	5	2,1	1,00			239	
Masculino	215	95,6	10	4,4	2,18	0,73	6,47	225	
Raça									0,114#
Branco	262	97,8	6	2,2	1,00			268	
Pardo	149	94,3	9	5,7	2,64	0,92	7,56	158	
Negro	20	100,0	0	0,0	a			20	
Amarelo	18	100,0	0	0,0	a			18	
História familiar de RHM									0,695*
Não	396	96,8	13	3,2	1,00			409	
Sim	53	96,4	2	3,6	1,15	0,25	5,24	55	
História de atopia na família									0,068
Não	286	95,7	13	4,3	1,00			299	
Sim	163	98,8	2	1,2	0,27	0,06	1,21	165	
Atopia no paciente									>0,999*
Não	386	96,7	13	3,3	1,00			399	
Sim	63	96,9	2	3,1	0,94	0,21	4,28	65	
Asma									0,235*
Não	393	96,3	15	3,7	1,00			408	
Sim	56	100,0	0	0,0	a			56	
ICC									0,318*
Não	405	96,4	15	3,6	1,00			420	
Sim	44	100,0	0	0,0	a			44	
IRC									>0,999*
Não	419	96,8	14	3,2	1,00			433	
Sim	30	96,8	1	3,2	1,00	0,13	7,85	31	
Hepatopatia									>0,999*
Não	433	96,7	15	3,3	1,00			448	
Sim	16	100,0	0	0,0	a			16	
HIV									>0,999*
Não	441	96,7	15	3,3	1,00			456	
Sim	8	100,0	0	0,0	a			8	
Urticária crônica									>0,999*
Não	442	96,7	15	3,3	1,00			457	
Sim	7	100,0	0	0,0	a			7	
RAM prévias									0,126
Não	272	95,7	12	4,3	1,00			284	
Sim	177	98,3	3	1,7	0,38	0,11	1,37	180	
RHM prévias									0,142*
Não	379	96,2	15	3,8	1,00			394	
Sim	70	100,0	0	0,0	a			70	
Idade (anos)					1,00	0,97	1,02		0,809&
média (DP)	57,5 (20,1)		56,3 (15,5)					57,5 (19,9)	
mediana (P25; P75)	59 (42; 75)		63 (40; 69)					59 (41,3; 75)	
No dias internado					1,05	1,03	1,07		**<0,001****
média (DP)	15,9 (14,7)		43,6 (34,4)					16,8 (16,4)	
mediana (P25; P75)	12 (6; 20)		36 (13; 67)					12 (6; 21)	
No comorbidades					1,01	0,77	1,32		0,999**
média (DP)	2,5 (1,9)		2,5 (1,9)					2,5 (1,9)	
mediana (P25; P75)	2 (1; 4)		2 (1; 4)					2 (1; 4)	
No diagnósticos internado					1,86	1,39	2,48		**0,001****
média (DP)	1,8 (1,1)		3,2 (1,9)					1,8 (1,1)	
mediana (P25; P75)	1 (1; 2)		3 (1; 4)					1 (1; 2)	
No med antes de internar					0,89	0,75	1,06		0,197**
média (DP)	4,4 (3,5)		3,2 (2,8)					4,3 (3,4)	
mediana (P25; P75)	4 (2; 6)		2 (1; 6)					4 (2; 6)	
No medicações na internação					1,14	1,09	1,20		**<0,001****
média (DP)	15,1 (7,7)		28,3 (11,5)					15,5 (8,1)	
mediana (P25; P75)	14 (10; 19)		29 (22; 38)					14 (10; 20)	

Após análise multivariada, observou-se que apenas o número de medicações na internação influenciou a ocorrência de RHM, independente das demais características avaliadas nos pacientes. O aumento de uma medicação durante a internação acarretou aumento de 14% na chance de RHM.

As reações mais frequentes, de acordo com a classificação farmacológica de Rawlins e Thompson, foram as do tipo A (84%) (Anexo H). As manifestações gastrointestinais foram as mais comuns dentre as RAM, já as RHM tiveram as manifestações cutâneas isoladas como a apresentação mais comum e apenas um paciente apresentou manifestação sistêmica (anafilaxia) (Figura 2).

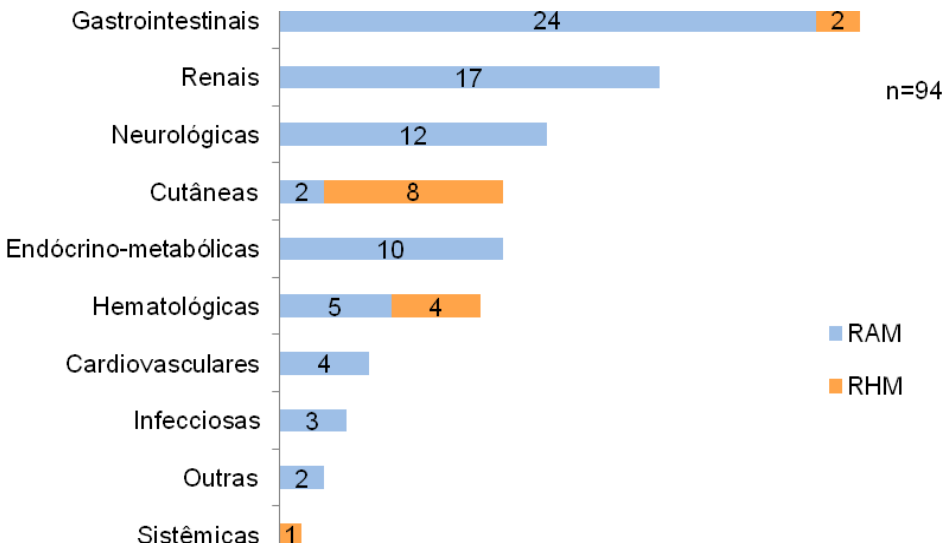

Figura 2: Número absoluto e tipo de manifestações das RAM e RHM

As medicações sintomáticas foram as mais encontradas nas prescrições. A dipirona foi a medicação mais prescrita seguida de omeprazol e metoclopramida (Tabela 7). Cinco tipos de interações medicamentosas

associadas às reações foram identificadas: interação entre dois beta2-agonitas e fibrilação atrial aguda; agentes diarreicos e anticolinérgicos com insuficiência renal; dois quimioterápicos com leucopenia; e antiagregantes plaquetários e heparina acarretando sangramentos (Anexo I). As medicações que mais causaram RAM foram os antibióticos, seguidos dos opióides, contrastes iodados e anti-hipertensivos (Anexo I), resumido na Figura 3.

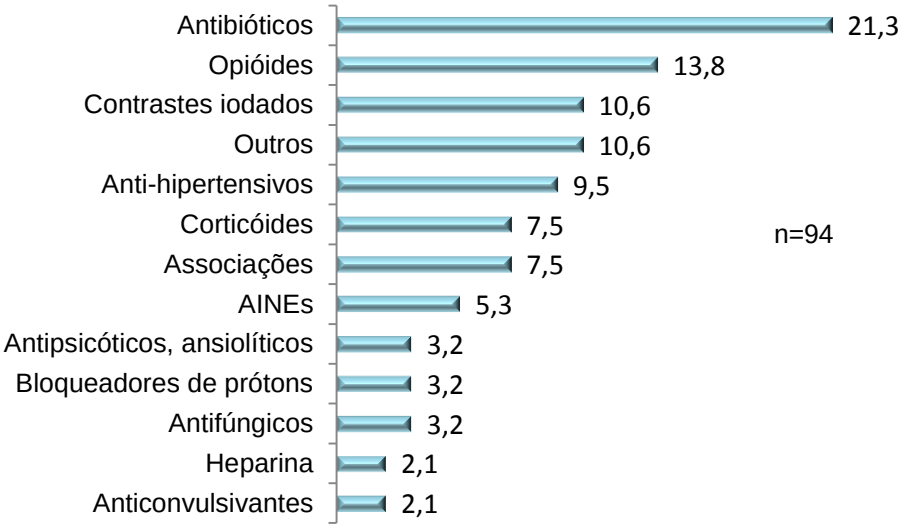

Figura 3: Porcentagem dos casos de RAM por grupo de medicações

As medicações mais relacionadas às RHM também foram os antibióticos (33,3% dos casos), seguidos dos opióides (20%), contraste iodado e AINEs (cada um com 13,3%) (Tabela 8). Não houve diferença significativa na frequência de RHM imediatas ou tardias. Houve poucas reações classificadas como “definidas” pelos critérios de Naranjo et al.[12], pois a maior parte foi classificada como possível ou provável, já que não foram realizados testes e/ou provocações para confirmar a relação causal.

Tabela 7: Medicações mais frequentemente prescritas

Medicação	No de prescrições (n= 464)
Dipirona	396 (85,3%)
Omeprazol	306 (65,9%)
Metoclopramida	262 (56,5%)
Enoxaparina	167 (35,6%)
Ondansetrona	165 (35,5%)
Fentanil	157 (33,8%)
Contraste iodado	156 (33,6%)
Insulina regular	153 (33,0%)
Midazolam	130 (28,0%)
Tramadol	128 (25,6%)
Propofol	112 (24,1%)
Heparina não fracionada	109 (23,5%)
Lactulose	105 (22,6%)
Carbonato de cálcio	99 (21,3%)
Ácido acetilsalicílico	94 (20,2%)
Amlodipina	87 (18,7%)
Enalapril	82 (17,7%)
Prednisona	81(17,5%)
Sinvastatina	81(17,5%)
Bisacodil	79 (17,0%)
Furosemida	78 (16,8%)

Tabela 8: RHM e classificação temporal

RHM	Medicação suspeita/ no de ocorrências (n=15)	Classificação
Cutânea (8)		
Eritrodermia	Vancomicina (1)	Imediata
Rash e prurido cutâneo	Cefazolina (1) Morfina (3) Contraste iodado (1)	Imediata
Exantema maculopapular	Cetoprofeno (1)	Tardia
Angioedema+ urticária	Ceftriaxone (1)	Imediata
Sistêmicas (1)		
Anafilaxia	Contraste iodado (1)	Imediata
Hematológicas (4)		
Anemia hemolítica	Ceftriaxone (1)	Tardia
Pancitopenia	Anfotericina B (1)	Tardia
Neutropenia	Dipirona (1)	Tardia
Plaquetopenia	Heparina não fracionada (1)	
Gastrointestinais (2)		
Hepatite medicamentosa	Ampicilina (1)	Tardia
Pancreatite	Furosemida (1)	Tardia

Na classificação de gravidade de Hartwig et al.[16], de acordo com o quadro clínico do paciente, a maioria das RAM foi moderada (44,7%), demandando tratamento e/ou prorrogação do período de internação hospitalar, seguidas das leves (42,5%) e graves (12,8%) (Figura 4). As reações moderadas e graves ocorreram, em média, 20,3 dias após a data da internação.

Há variações entre as clínicas na densidade de incidência das RAM, porém, considerando-se todas as clínicas em conjunto, a probabilidade é de que haja um paciente com RAM em alguma dessas clínicas em cada 104 pacientes internados em 1 dia (Tabela 9). A probabilidade de ocorrência de uma RHM em determinada clínica é de um para cada 500 pacientes internados em 1 dia.

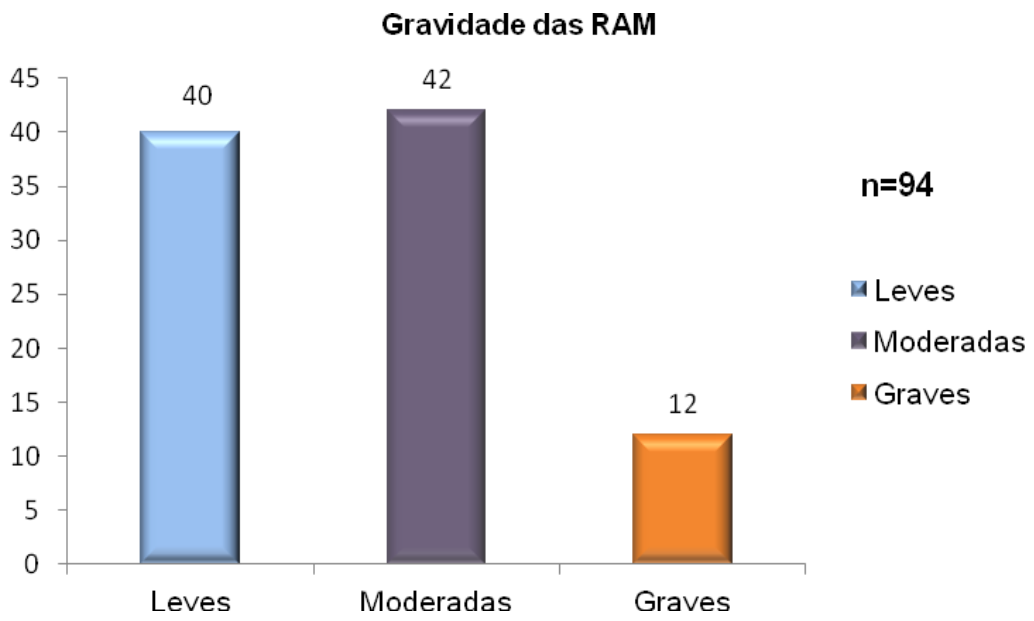

Figura 4: Gravidade das RAM encontradas (número absoluto)

Tabela 9: Densidade de incidência e risco relativo de RAM por clínica

Clínica	RAM	Densidade de incidência RAM (casos/dia)	Risco relativo para RAM	RHM	Densidade de incidência RHM (casos/dia)	Nº dias internado
Médica	30	0,014	1,00	5	0,002	2107
Geriatria	16	0,008	0,57	3	0,002	1975
Neurologia	12	0,006	0,43	3	0,002	1934
Cirurgia Geral	10	0,008	0,57	4	0,003	1292
Imunologia	7	0,014	1,00	0	0,000	504
Total	**75**	**0,010**	**0,71**	**15**	**0,002**	**7812**

5 DISCUSSÃO

Embora a incidência de RAM encontrada neste estudo tenha sido 16,2%, as incidências variam muito entre os diversos estudos: Lazarou et al. [27]: 10,9% em metanálise de 30 anos; Miguel et al. [51]: 16.9% em metanálise com estudos de 1972 a 2010, Fattinger et al.[52]: 11% em 4.331 internações; Davies et al.[34]: 15,8% em 3.695 pacientes; Sánchez Muñhoz Torreno et al.[29]: 31% em 405 pacientes; Suh et al.[53]: 14,6% em 1338 pacientes; Pourseyed et al.[54]: 10% em 400 pacientes. Essas diferenças podem ser explicadas por diversidade nos conceitos utilizados para definir RAM, métodos de identificação das reações, nível de complexidade das doenças dos pacientes, gravidade das reações, entre outros.

A prevalência de RAM observada foi 1,7%, mas Phirmohamed et al. [37] observaram prevalência de 6,5% em 18.820 pacientes no Reino Unido em 2004. Essa diferença pode ser explicada porque no presente estudo, foram avaliados pacientes já hospitalizados em enfermarias e não em serviços de admissão, onde provavelmente essa taxa seria maior.

Dentre as reações que levaram à internação, houve predomínio das reações de hipersensibilidade, o que se justifica pelas reações do tipo A serem mais toleradas e autolimitadas. A Alergia/Imunologia concentrou muitos destes casos por ser uma clínica especializada nestas doenças.

Noblat et al.[37], em 2011, em estudo de admissão em quatro hospitais sentinelas da Anvisa em Salvador, encontraram prevalência semelhante (2,1%) ao avaliarem 10.272 pacientes e Fattinger et al.[52], em 2000, relataram 3,3% de RAM como causa de hospitalização em 4331 pacientes de medicina interna, ao avaliarem dois hospitais universitários na Suíça. É provável que a taxa de admissão por RAM no HC-FMUSP seja maior do que a observada no estudo (1,7%), já que muitos pacientes que internam por RAM são direcionados a outras clínicas (como, por exemplo, a Dermatologia) que não foram incluídas no estudo.

As reações do tipo A, destacando-se as manifestações gastrointestinais, foram as mais frequentes (84% das RAM), o que está de acordo com a literatura[29, 52-56]. As interações medicamentosas foram responsáveis por 7,4% das RAM. As reações de hipersensibilidade tiveram as manifestações cutâneas isoladas como a apresentação mais comum (53,3% do total), também compatível com a literatura. A incidência das reações cutâneas foi de 2% no presente estudo. Hérnandez Salazar et al.[57] descreveram incidência de 0,7% em estudo enfocando apenas reações cutâneas de pacientes internados.

Reações graves foram observadas em 12,8% dos casos, dado compatível com outros estudos. Arulmani et al.[58] relatam 10,9% de RAM graves, Davies et al.[34] 7% e Pourseyed et al.[54] 14,3%. A maioria das reações foi classificada como moderada e apresentando grande morbidade, assim como descrito em outros estudos [56, 59]. Por exemplo, um paciente de 63 anos teve sua internação hospitalar prorrogada em 30 dias, devido à insuficiência renal desencadeada por uso de contraste iodado. As medicações que mais causaram RAM foram os

antibióticos, coincidindo com dados da literatura [33, 55], seguidos dos opióides, contrastes iodados. Embora no Brasil as RAM ambulatoriais sejam ocasionadas mais frequentemente por anti-inflamatórios não esteroidais[60], isto poderia ser ocasionado pela maior exposição, já que são medicamentos amplamente utilizados e vendidos livremente nas farmácias, o que não ocorre com os antibióticos, que necessitam de receita controlada para venda. Provavelmente a exposição a antibióticos em pacientes internados seja maior que em pacientes ambulatoriais.

As cinco clínicas estudadas apresentaram pacientes com características distintas, tendo em vista que cada especialidade atende pacientes de perfil, complexidade e doenças diferentes. Por exemplo, os pacientes apresentam média de idade maior na Geriatria, como esperado.

Houve diferença entre as incidências de RAM nas diversas clínicas, assim como no estudo de Davies et al.[34], em 2009, que avaliaram 3.695 pacientes de doze especialidades. A Clínica Médica apresenta maior incidência de RAM (30%), a Geriatria ficou em segundo lugar (16%), seguida da Neurologia (11,7%), Imunologia (11,5%) e Cirurgia Geral (10%)

Houve diferença na chance de RAM quando comparamos a Clínica Médica e as outras clínicas, exceto a Imunologia, que teve menor número de pacientes avaliados. Se, no entanto, a incidência de RAM na Imunologia se mantivesse com um número maior de pacientes, essa diferença seria significativa. As RHM ocorridas durante a internação não tiveram associação com a clínica onde o paciente se encontrava internado.

Pacientes com IRC, com mais dias internados, maior número de diagnósticos internados e maior número de medicações na internação tiveram mais RAM. Passarelli et al. [61] também encontraram associação entre RAM e número de diagnósticos e medicações durante a internação em estudo realizado com 186 idosos em um hospital de Santo André. Nesse estudo, observou-se, no entanto, maior incidência de RAM, o que poderia ser explicado porque outro fator de risco identificado foi o uso de medicações inapropriadas para idosos.

O maior número de diagnósticos durante a internação foi observado na Clínica Médica e Geriatria, compatível com a maior incidência de RAM nestas clínicas. A idade não foi um fator de risco isolado para RAM, como mostrado em outros estudos [29, 52, 59]. Dentre todas as clínicas, o maior número de pacientes com IRC e o maior tempo de internação foram observados na Clínica Médica. Lobo et al.[59], em 2013, em estudo retrospectivo realizado no Hospital Geral de Palmas no Tocantins, também encontraram frequência alta de RAM nos pacientes da Clínica Médica (22%). A história de reações prévias foi fator protetor para a ocorrência de RAM ($p = 0,017$), provavelmente porque o relato de uma reação anterior a uma classe de medicação evita nova exposição e “previne” nova reação.

Pacientes com mais dias internados, maior número de diagnósticos internados e maior número de medicações na internação tiveram mais RHM. Não houve associação das RHM com o gênero feminino, ao contrário do descrito na literatura [19, 20]. Isto poderia ser explicado pelo fato dos pacientes internados não terem acesso a auto-medicações e estarem em um ambiente

controlado, onde podem ser observados sem a necessidade de procurar pelo atendimento médico caso apresentem uma reação, o que ocorreria com mais frequência no gênero feminino caso se tratasse de pacientes ambulatoriais.

Quando aplicado modelo de regressão logística múltipla, apenas o número de medicações utilizadas na internação foi fator de risco independente ($p < 0,001$) para RHM, o que também foi obervado por Davies et al. [34] sendo que, no presente estudo, o aumento de uma medicação durante a internação acarretou aumento de 14% na chance de reação adversa por hipersensibilidade.

O número de dias de hospitalização foi fator determinante para as RAM, tendo em vista que as reações moderadas e graves ocorreram, em média, 20,3 dias após a data da internação. Estes tipos de reações são as que, de fato, podem prorrogar o tempo em que o paciente permanece internado.

O grande número de medicações utilizadas nos pacientes da Cirurgia Geral (17,2/ paciente) pode ser explicado pelo grande número de medicações administradas durante o intra-operatório (média de 8,1 medicações/procedimento). Embora os pacientes sejam expostos a muitas medicações, as reações por estes agentes intra-operatórios são mais raras, o que explica a menor incidência de RAM, mesmo com número elevado de medicações.

A densidade de incidência geral observada mostrou probabilidade de RAM em um para cada 104 pacientes hospitalizados em um dia no HC-FMUSP, variando conforme a clínica. As medicações sintomáticas foram as mais prescritas, assim como no estudo de Fattinger et al.[52] que, no entanto, encontraram o paracetamol como medicação mais prescrita, já que a dipirona não é utilizada em muitos países. Medicações opióides, como fentanil,

benzodiazepínicos como o midazolam e anestésicos não opióides, como propofol, estão presentes entre os mais prescritos por serem utilizados em cirurgias e procedimentos como endoscopia, colonoscopia e tomografia.

As RAM são frequentes, potencialmente graves e devem ser melhor monitorizadas através de intervenções para educação médica e programas que aumentem as notificações, as quais são muito reduzidas de forma espontânea. Também há necessidade de mais pesquisas de RAM em pacientes hospitalizados e implementação de estratégias de prevenção, identificação e tratamento no sistema hospitalar. Embora as reações mais graves sejam de interesse especial, deve-se considerar as reações classificadas como moderadas que correspondem a quase metade das RAM e apresentam importante impacto sobre os pacientes.

Este estudo contribui para alertar sobre um problema significativo para o sistema de saúde, que resulta também em impacto financeiro e contribui para a morbidade e mortalidade dos pacientes. Muitas RAM são potencialmente evitáveis e o conhecimento da incidência e dos fatores associados pode estimular a prevenção, especialmente para os pacientes mais suscetíveis. Os médicos têm que ser mais criteriosos na administração de medicações para pacientes internados, principalmente naqueles com IRC, e as prescrições devem ser baseadas em evidência, evitando assim a chamada polifarmácia.

6 CONCLUSÕES

A incidência de RAM encontrada no presente estudo foi de 16,2%, sendo maior na Clínica Médica (30%). A prevalência foi de 1,7% e a maior parte das reações encontradas foi de gravidade moderada.

As reações do tipo A foram mais frequentes. A incidência de RHM foi de 3,2%, predominando as manifestações cutâneas. As medicações mais envolvidas foram os antibióticos, seguidos dos opióides e contrastes iodados, tanto nas RAM quanto nas de RHM.

As medicações mais prescritas em todas as clínicas foram a dipirona, omeprazol e metoclopramida. Pacientes com IRC, mais dias internados, maior número de diagnósticos e maior número de medicações na internação tiveram mais RAM. Pacientes com IRC, mais dias internados, maior número de diagnósticos e maior número de medicações na internação tiveram mais RHM, porém o único fator de risco isolado para RHM foi o número maior de medicações prescritas durante a internação, não apresentando relação com o gênero dos pacientes. Não houve associação das RAM com idade avançada.

7 ANEXOS

Anexo A: Questionário ENDA adaptado para investigação de RAM

PROTOCOLO PARA DIAGNÓSTICO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAÇÕES

Nome.....Data nascimento .....
Profissão.....Procedência.....Gênero.....Idade.....
Peso.....Alt..... **Data internação e alta: .....**
Grupos de risco : ( ) Profissionais da Saúde ( ) Outros.....Telefone.....
Investigador: .....Nome do centro..... Data do protocolo
HMA:.....
.....
.....

RAM:.....Nº de episódios:..... Data da última reação: .....

Manifestações Cutâneas:
( ) Exantema maculopapular
( ) Exantema macular
( ) Exantema urticariforme
( ) Urticária
( ) AGEP (Pustulose Exantemática)
( ) Exantema eczematóide
( ) Eritema multiforme exudativo
( ) Exantema bolhoso
( ) Stevens Johnson/NET
( ) Eritema pigmentar fixo
( ) Púrpura ( ) palpável ( ) hemorrágica ( ) visceral
( ) Dermatite de contato
( ) Urticária vasculite
( ) APENAS prurido
( ) Angioedema/Local .....
( ) Fotosensibilidade: ( ) Sim ( ) Não
( ) Outras / especificar: .....
Distribuição das lesões: ( ) generalizada ( ) localizada/especificar

Sintomas Psíquicos:
( ) Sensação de medo ou pânico
( ) Desmaio
( ) Sudorese
( ) Parestesia
( ) Hiperventilação
( ) Outros/especificar

Envolvimento de Outros Órgãos:
( ) .....

Sintomas Gastrintestinais:
( ) Náuseas/vômitos
( ) Diarréia
( ) Cólicas
( ) Epigastralgia

Sintomas Respiratórios:
( ) Tosse ( ) Espirros
( ) Disfonia ( ) Obstrução nasal
( ) Dispnéia PFE ou VE _____
( ) Broncoespasmo ( ) rinite
( ) Rinorréia/coriza ( ) outros/especificar

Sintomas Neurológicos:
( ) Sonolência
( ) Tremores
( ) Alteração de comportamento
( ) Alteração do humor
( ) Tontura/vertigem

Sintomas Cardiovasculares:
( ) Taquicardia Pulso .....
( ) Hipotensão PA .....
( ) Colapso
( ) Arritmia ( ) Outros .....

Sintomas Associados:
( ) Envolvimento ( ) Rins ( ) Fígado
( ) Mal-estar
( ) Edema – Local .....
( ) Linfadenopatia
( ) Febre .....°C
( ) Dor/Queimação – Local: .....
( ) Artralgia/Mialgia – Local: .....
( ) Outros/Especificar .....

Evolução Clínica
Listar todas as medicações em uso no momento da reação
.....
.....
Medicações Suspeitas:

Nome da medicação	Dose / via / tempo de tratamento	Intervalo entre dose e reação	Uso prévio da mesma /sintomas?
1-			
2-			
3-			
4-			

( ) Medicações em uso atual .....
( ) Anti-H1 ( ) Betabloqueador

Tratamento Após A Crise Aguda:
( ) Não teve tratamento
( ) Houve suspensão da medicação suspeita? Qual? No. ___
Tratamento feito com:
( ) Corticóide ( ) local ( ) sistêmico
( ) Anti-histamínicos ( ) local ( ) sistêmico
( ) Broncodilatador ( ) local ( ) sistêmico
( ) Tratamento do choque : ( ) adrenalina ( ) plasma ( ) outro.....
( ) Mudança para medicação substituta: Tipo/Nome.....
( ) Tolerância
( ) Outros/especificar

Antecedentes Pessoais:
1.Observou sintomas semelhantes sem a ingestão da medicação suspeita?
( ) Sim ( ) Não ( ) Desconhece

2. História Médica
( ) Asma não alérgica ( ) Autoimunidade ( ) Mastocitose Sistêmica
( ) Polipose nasal ( ) Linfoproliferativas ( ) Urticária Crônica
( ) Fibrose cística ( ) Cirurgia disco intervetebral ( ) HIV Positivo
( ) Diabetes ( ) Fígado ..... ( ) Rins ..... ( ) Outro.....

3. Doenças Alérgicas:

( ) Rinite ( ) Dermatite atópica ( ) Alergia alimentar ( ) Asma
( ) Himenópteras ( ) Látex ( ) Outros

4. Reações em Cirurgias Prévias:

( ) Cirurgias ( ) Dentista ( ) Exame radiológico

5. Reações Vacinais:

( ) Polio ( ) Tétano ( ) Rubéola ( ) Sarampo

( ) Hepatite B ( ) Difteria ( ) Outros ..... ( ) Desconhece

História Familiar: Alergias/RAM
.....

Interpretação Conclusiva	**Medicações Suspeitas:**
( ) Reação Tipo I (IgE)	A
( ) Reação Tipo II (anticorpos)	B
( ) Reação Tipo III (imunocomplexos)	C
( ) Reação Tipo IV (celular)	D
( ) Reação citotóxica, mediada por células	E
( ) Reação Pseudoalérgica	F
( ) Reação Psicofisiológicas	G
( ) Outras	H

O quadro descrito é compatível com RAM? ( ) Sim ( ) Não

Escala de Relação Causal Medicação X Reação *(marcar a letra correspondente à medicação na escala)*

Certeza	***Provável***	***Possível***	***Duvidoso***	***Sem relação***

Existe indicação de provocação? ( ) Sim ( ) Não

( ) Excluir hipersensibilidade em paciente com história não sugestiva e em pacientes com sintomas inespecíficos
( ) Prover ao paciente de medicações seguras ou estruturalmente não relacionadas às suspeitas, como outros antibióticos em pacientes com reação aos betalactâmicos.
( ) Excluir reatividade cruzada para medicações relacionadas em casos de hipersensibilidade comprovada
( ) Estabelecer diagnóstico de certeza em paciente com história sugestiva de hipersensibilidade à medicação, mas com testes negativos

Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA QUESTIONÁRIO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.Nome:.....
Documento de identidade nº : ..... Gênero : M □ F □
Data de nascimento: ...../...../.....
Endereço: ..... Nº ..... Apto: .....
Bairro:.....Cidade:.....
CEP:.....Telefone:DDD (.....) .....

2.Responsável legal: .....
Grau de parentesco:.....
Documento de identidade:.....Gênero: M □ F □
Data de nascimento: ...../...../.....
Endereço:.....Nº.....Apto: .....
Bairro:.....Cidade:.....
CEP.....Telefone:DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. PROTOCOLO DE PESQUISA: **"Incidência de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados em clínicas de especialidades do Hospital das Clínicas da FMUSP"**
CARGO/FUNÇÃO: CRM nº
UNIDADE: Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: RISCO MÍNIMO

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 1 ano

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação neste estudo que tem como objetivo conhecer as alergias e outras reações aos remédios nos pacientes internados. Para isto, o senhor (a) vai responder um questionário. Não faremos exames de sangue ou radiológicos.

Não existe nenhum risco para o senhor (a). O benefício que o senhor (a) pode ter é descobrir se teve alergia a algum remédio, pois desse modo, poderemos orientar para que não use o mesmo remédio novamente para não ter uma nova reação.

O senhor (a) poderá procurar os responsáveis pela pesquisa para tirar dúvidas em qualquer parte do estudo. O principal investigador é o Dr Pedro Giavina-Bianchi e a executante é a Dra Marisa Rosimeire Ribeiro. Eles podem ser encontrados no quinto andar do PAMB, bloco 4B. Telefone: 26619571. Se tiver alguma pergunta sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º

andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 30696442 (ramal 26) ou através do endereço de e-mail – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

O senhor (a) pode deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem prejudicar o seu acompanhamento no Hospital das Clínicas.

As informações serão vistas em conjunto com outros pacientes, portanto não serão divulgados os nomes de nenhum paciente que participar.

O senhor (a) pode saber sobre os resultados da pesquisa a qualquer momento. O senhor (a) não vai ter nenhum gasto em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Da mesma forma, não pagaremos para o senhor (a) para participar da pesquisa. Caso exista qualquer despesa adicional, ela será compensada pelo orçamento da pesquisa, sem nenhum gasto para o senhor(a).

O pesquisador vai utilizar os dados e o material coletado apenas para esta pesquisa.

Acredito ter sido bem informado sobre as informações que li ou que foram lidas para mim, sobre o estudo "**Incidência de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados em clínicas de especialidades do Hospital das Clínicas da FMUSP"**. Eu discuti com a Dra Marisa Rosimeire Ribeiro sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Entendi quais os motivos do estudo, que vou apenas responder às perguntas do questionário e que não existe risco para mim. Entendi que posso confiar que meu nome não será revelado e que posso ser esclarecido a qualquer momento, além de que não terei despesas. Concordo, de forma voluntária, em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o estudo, sem prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter ou no meu atendimento neste Serviço.

_____
Assinatura do paciente/representante legal Data ___/___/__

_____ Data ___/___/__

Assinatura da testemunha para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

_____ Data ___/___/__

Assinatura do pesquisador

Anexo C: Tabela de decisão de Karch e Lasagna [14] para avaliar a força da relação de causalidade diante de suspeitas de RAM

Perguntas									
Intervalo adequado entre o uso do medicamento e a reação?	não	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
Reação conhecida?	---	não	não	sim	sim	sim	sim	sim	sim
A reação pode ser explicada pelo quadro clínico ou por outro medicamento?	---	não	sim	sim	sim	não	não	não	não
Suspendeu-se o medicamento?	---	---	---	---	---	não	sim	sim	sim
Melhorou ao suspender o medicamento?	---	---	---	---	---	---	não	sim	sim
Houve reexposição	---	---	---	---	---	---	---	não	sim
Reaparecimento após reexposição	---	---	---	sim	não	---	---	---	não
DEFINIDA									
PROVÁVEL				**x**		**x**		**x**	
POSSÍVEL					**x**				**x**
CONDICIONAL		**x**							
NÃO RELACIONADA	**x**		**x**				**x**		

Anexo D: Escala de probabilidades de RAM segundo Naranjo et al.[12]

1) Critérios para relação causal

Critérios para a definição da relação causal	Sim	Não	Não sabe
Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0
O evento clínico apareceu após a administração do medicamento suspeito?	+2	-1	0
A reação desapareceu quando o medicamento suspeito foi descontinuado ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
A reação reapareceu quando o medicamento é readministrado?	+2	-1	0
Existem causas alternativas (outras que não o medicamento) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	+2	0
A reação reaparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0
O o medicamento foi detectada no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0
A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos grave com a redução da dose?	+1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante para o mesmo medicamento ou outro similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0

2) Faixa de valores obtidos a partir da aplicação dos critérios para definição da relação causal de Naranjo et al.[12]

Somatório	Categoria
Maior ou igual a 9	Definida
Entre 5 e 8	Provável
Entre 1 e 4	Possível
Menor ou igual a 0	Duvidosa

Anexo E: Questionários para o diagnóstico clínico de asma e de atopia [45, 46]

Questionário para suspeita do diagnóstico de asma

1 – Você apresenta crises recorrentes de chiado, tosse, falta de ar e/ou aperto torácico?

SIM ☐ NÃO ☐

2 – Você tem tosse à noite?

SIM ☐ NÃO ☐

3 – Você apresenta chiado ou tosse após exercício?

SIM ☐ NÃO ☐

4 – Você tem chiado, aperto torácico ou tosse após exposição aos alérgenos ou poluentes?

SIM ☐ NÃO ☐

5 – Você apresenta crises de chiado não acompanhadas de infecções de vias aéreas superiores?

SIM ☐ NÃO ☐

6 – As infecções de vias aéreas superiores são acompanhadas de sintomas pulmonares ou duram mais de 10 dias para melhorar?

SIM ☐ NÃO ☐

7 – Os seus sintomas melhoram com um tratamento apropriado?

SIM ☐ NÃO ☐

Questionário para suspeita do diagnóstico de atopia (quadro respiratório)

1 – Você apresenta algum sintoma respiratório quando em contato com poeira doméstica?

SIM ☐ NÃO ☐

2 – Você apresenta algum sintoma respiratório quando em contato com outro “alérgeno” específico, como cachorro, gato, mofo?

SIM ☐ NÃO ☐

3 – Com que idade os sintomas respiratórios se iniciaram?

Infância ☐ Adulto ☐

4 – Alguém mais na família apresenta alergia respiratória (pais, irmãos ou filhos)?

SIM ☐ NÃO ☐

5 – Alguma vez você apresentou teste cutâneo para inalantes positivo?

SIM ☐ NÃO ☐

Diagnóstico de asma: 4 positivos em 7	Diagnóstico de atopia: 3 positivos em 5

Anexo F: Critérios de Gravidade das RAM segundo Hartwig et al.[16]

Gravidade das Reações Adversas a Medicamentos
Leve
Não requer tratamento
Não requer admissão hospitalar ou prorrogação da internação
Moderada
Requer tratamento
Requer admissão hospitalar ou prorrogação da internação em, pelo menos, um dia
Grave
Coloca a vida do paciente em risco
Contribui para a morte do paciente
Causa incapacidade permanente
Requer admissão em unidade de terapia intensiva
Leva mais de 2 semanas para resolução
Causa processo neoplásico

Anexo G: Comparações múltiplas das características quantitativas avaliadas entre as clínicas de internação

Variável	Comparação	Diferença Média	Erro padrão	p
Idade (anos)	Médica VS Geriatria	-23,55	2,21	**<0,001**
	Médica VS Neurologia	7,73	2,20	**0,004**
	Médica VS Cirurgia Geral	-0,88	2,21	0,995
	Médica VS Imunologia	13,64	2,54	**<0,001**
	Geriatria VS Neurologia	31,28	2,20	**<0,001**
	Geriatria VS Cirurgia Geral	22,67	2,21	**<0,001**
	Geriatria VS Imunologia	37,19	2,54	**<0,001**
	Neurologia VS Cirurgia Geral	-8,61	2,20	**0,001**
	Neurologia VS Imunologia	5,91	2,53	0,135
	Cirurgia Geral VS Imunologia	14,52	2,54	**<0,001**
No dias internado*	Médica VS Geriatria	0,63		0,530
	Médica VS Neurologia	1,02		0,306
	Médica VS Cirurgia Geral	4,90		**<0,001**
	Médica VS Imunologia	6,04		**<0,001**
	Geriatria VS Neurologia	0,39		0,696
	Geriatria VS Cirurgia Geral	4,27		**<0,001**
	Geriatria VS Imunologia	5,49		**<0,001**
	Neurologia VS Cirurgia Geral	3,91		**<0,001**
	Neurologia VS Imunologia	5,18		**<0,001**
	Cirurgia Geral VS Imunologia	1,77		0,077
No comorbidades*	Médica VS Geriatria	-5,62		**<0,001**
	Médica VS Neurologia	3,17		**0,002**
	Médica VS Cirurgia Geral	0,80		0,424
	Médica VS Imunologia	-1,44		0,149
	Geriatria VS Neurologia	8,83		**<0,001**
	Geriatria VS Cirurgia Geral	6,42		**<0,001**
	Geriatria VS Imunologia	3,45		**0,001**
	Neurologia VS Cirurgia Geral	-2,36		**0,018**
	Neurologia VS Imunologia	-4,20		**<0,001**
	Cirurgia Geral VS Imunologia	-2,14		**0,032**
No diagnósticos internado*	Médica VS Geriatria	-0,97		0,331
	Médica VS Neurologia	2,98		**0,003**
	Médica VS Cirurgia Geral	3,70		**<0,001**
	Médica VS Imunologia	4,13		**<0,001**
	Geriatria VS Neurologia	3,96		**<0,001**
	Geriatria VS Cirurgia Geral	4,67		**<0,001**
	Geriatria VS Imunologia	4,98		**<0,001**
	Neurologia VS Cirurgia Geral	0,74		0,457
	Neurologia VS Imunologia	1,56		0,119
	Cirurgia Geral VS Imunologia	0,91		0,363
No med antes de internar*	Médica VS Geriatria	-5,79		**<0,001**
	Médica VS Neurologia	-0,51		0,610
	Médica VS Cirurgia Geral	1,98		**0,048**
	Médica VS Imunologia	-5,74		**<0,001**
	Geriatria VS Neurologia	5,32		**<0,001**
	Geriatria VS Cirurgia Geral	7,77		**<0,001**
	Geriatria VS Imunologia	-0,70		0,486
	Neurologia VS Cirurgia Geral	2,50		**0,012**
	Neurologia VS Imunologia	-5,32		**<0,001**
	Cirurgia Geral VS Imunologia	-7,46		**<0,001**
No medicações na internação*	Médica VS Geriatria	0,17		0,866
	Médica VS Neurologia	0,57		0,570
	Médica VS Cirurgia Geral	-1,68		0,093
	Médica VS Imunologia	2,82		**0,005**
	Geriatria VS Neurologia	0,40		0,691
	Geriatria VS Cirurgia Geral	-1,85		0,065
	Geriatria VS Imunologia	2,67		**0,008**
	Neurologia VS Cirurgia Geral	-2,26		**0,024**
	Neurologia VS Imunologia	2,34		**0,019**
	Cirurgia Geral VS Imunologia	4,28		**<0,001**

Resultado das comparações múltiplas de Tukey; * Diferença expressa em valor Z, comparações múltiplas de Dunn

Anexo H: Reações identificadas, medicações envolvidas e classificação de Rawlins e Thompson

RAM (n=94)	Medicação envolvida/número de ocorrências	Tipo
Cardiovasculares (4)		
Fibrilação atrial aguda	Formoterol+ Fenoterol (1)	A
Hipertensão arterial	Prednisona (1)	A
Hipotensão postural	Fentanil (1) Hidroclorotiazida (1)	A
Gastrointestinais (26)		
Constipação	Codeína (3) Tramadol (1)	A
Náuseas e vômitos	Cloreto de Potássio (1) Manitol (1) Contraste iodado (3) Dipirona (1) Tramadol (1) Gluconato de cálcio (1) Morfina (1) Prednisona (1) Clindamicina (1) Poliestirenossulfonato de cálcio (1)	A
Epigastralgia	Lactulose (1) Sulfato ferroso (1)	A
Diarréia	Bromoprida (1) Contraste iodado (2) Omeprazol (1)	A
Cólicas abdominais	Vitamina B12 (1)	A
Hepatite medicamentosa	Ampicilina (1)	B
Colestase	Fluconazol (1)	A
Pancreatite	Furosemida (1)	B
Infecciosas (3)		
Colite pseudomembranosa	Imipenem (1) Ciprofloxacina (1) Tazobactam+ Piperacilina (1)	A
Neurológicas (12)		
Tremores	Oxacilina (1)	A
Mal-estar, tontura	Metoclopramida (1)	A
Cefaléia, tontura e vômitos	Carbamazepina (1)	A
Sonolência	Haloperidol (1) Bromazepam (1)	A
Rebaixamento NC, miose	Morfina (1)	A
Alucinações e confusão mental	Excitalopram (1) Tazobactam+ Piperacilina (1) Codeína (2) Meropenem (1)	A
Convulsão	Imipenem (1)	A
Renais (17)		
Insuficiência renal	Vancomicina (8) Captopril (1) Contraste iodado (1) Losartana (1) Anfotericina B (1) Furosemida (1) Manitol+Bisacodil+Lactulose (2) Ipatrópio + Tiotrópio (1) Meloxican (1)	A
Cutâneas (10)		
Eritrodermia	Vancomicina (1)	B
Rash e prurido cutâneo	Cefazolina (1) Contraste iodado (1) Morfina (3)	B
Exantema máculo-papular	Cetoprofeno (1)	B
Prurido	Dipirona (1) Gabapentina (1)	A
Angioedema+ urticária	Ceftriaxone (1)	B
Sistêmicas (1)		
Anafilaxia	Contraste iodado (Ioxitalamato de Meglumina) (1)	B
Hematológicas (9)		
Anemia hemolítica	Ceftriaxone (1)	B
Pancitopenia	Anfotericina B (1)	B
Neutropenia	Dipirona (1)	B
Leucopenia	Ciclofosfamida+Vincristina (1)	A
Plaquetopenia	Heparina não fracionada (1)	B
Hemorragia	Warfarina (1) Clopidogrel + AAS+Enoxparina (1) AAS+ Enoxparina (1) Heparina não fracionada (1)	A
Endócrino-Metabólicas (10)		
Hipotensão e hiponatremia	Furosemida (1)	A
Hipercalemia	Enalapril (1) Losartan (1)	A
Hipocalemia	Furosemida (1)	A
Edema	Prednisona (1)	A
Hipoglicemia	Insulina glargina (1)	A
Hiperglicemia	Metilprednisolona (3) Prednisona (1)	A
Outras (2)		
Dor torácia, náuseas	Contraste iodado (1)	A
Crise falciforme+ algia	Contraste iodado (1)	A

Anexo I: Medicações associadas às RAM e classificação de nexo causal segundo Naranjo et al.[12]

Medicação/ No de RAM (n=94)	Reações encontradas/ Número	Classificação
Antibióticos (20)		
Clindamicina	Náuseas e vômitos (1)	Possível
Imipenem	Colite pseudomembranosa (1) Convulsão (1)	Provável/Possível
Tazobactam+ Piperacilina	Colite pseudomembranosa (1) Alucinações e confusão mental (1)	Provável/Possível
Ciprofloxacina	Colite pseudomembranosa (1)	Provável
Oxacilina	Tremores (1)	Possível
Vancomicina	Insuficiência renal (8) Eritrodermia (1)	Provável(6)+Possível (2)/ Provável
Ceftriaxone	Angioedema+ urticária (1) Anemia hemolítica (1)	Provável/Possível
Ampicilina	Hepatite medicamentosa (1)	Possível
Cefazolina	Rash e prurido cutâneo (1)	Provável
Opióides (13)		
Codeína	Constipação (3) Alucinações e confusão mental (2)	Provável/ Provável
Tramadol	Constipação (1) Náuseas e vômitos (1)	Possível/Possível
Morfina	Rebaixamento SNC, miose (1) Rash e prurido cutâneo (3) Náuseas e vômitos (1)	Provável/ Provável Possível
Fentanil	Hipotensão postural (1)	Possível
Contrastes iodados (10)	Náuseas e vômitos (3) Rash e prurido cutâneo (1)	Possível/Provável
Loxitalamato de Meglumina	Anafilaxia (1) Dor torácia, náuseas (1) Diarréia (2) Crise falciforme+ algia (1) Insuficiência renal (1)	Possível/Provável Possível/ Possível Provável
Anti-hipertensivos (9)		
Captopril	Insuficiência renal (1)	Possível
Enalapril	Hipercalemia (1)	Possível
Losartana	Insuficiência renal (1) Hipercalemia (1)	Possível/Possível
Furosemida	Insuficiência renal (1) Hipocalemia (1) Pancreatite (1) Hipotensão e hiponatremia (1)	Possível/ Possível Possível/ Provável
Hidroclorotiazida	Hipotensão postural (1)	Provável
Corticóides (7)		
Metilprednisolona	Hiperglicemia (3)	Definida (3)
Prednisona	Hipertensão arterial (1) Náuseas e vômitos (1) Hiperglicemia (1) Edema (1)	Provável/ Possível Provável/ Provável
Associações (7)		
Manitol+Bisacodil+Lactulose	Insuficiência renal (2)	Provável (2)
Ipatrópio + Tiotrópio	Insuficiência renal (1)	Provável
Formoterol+ Fenoterol	Fibrilação atrial aguda (1)	Provável
Clopidogrel + AAS+Enoxaparina	Hemorragia (1)	Provável
AAS+Enoxaparina	Hemorragia (1)	Provável
Ciclofosfamida+Vincristina (1)	Leucopenia (1)	Provável
Anti-inflamatórios (5)		
Dipirona	Náuseas e vômitos (1) Prurido (1) Neutropenia (1)	Prossível/ Possível Provável
Meloxican	Insuficiência renal (1)	Provável
Cetoprofeno	Exantema maculopapular (1)	Provável

continua

continuação

Medicação/ No de RAM (n=94)	Reações encontradas/ Número	Classificação
Antifúngicos (3)		
Fluconazol	Colestase (1)	Provável
Anfotericina B	Insuficiência renal (1) Pancitopenia (1)	Provável/Possível
Anticonvulsivantes (2)		
Gabapentina	Prurido (1)	Possível
Carbamazepina	Cefaléia, tontura e vômitos (1)	Possível
Heparina (2)		
Não fracionada	Hemorragia (1) Plaquetopenia (1)	Provável/Possível
Pró-cinéticos/Bloqueador de bomba de prótons (3)		
Metoclopramida	Mal-estar, tontura (1)	Possível
Bromoprida	Diarréia (1)	Possível
Omeprazol	Diarréia (1)	Possível
Antipsicóticos, antidepressivos, ansiolíticos (3)		
Haloperidol	Sonolência (1)	Provável
Bromazepam	Sonolência (1)	Provável
Excitalopram	Alucinações e confusão mental (1)	Provável
Outros (10)		
Poliestirenossulfonato de cálcio	Náuseas e vômitos (1)	Possível
Lactulose	Epigastralgia (1)	Possível
Sulfato ferroso	Epigastralgia (1)	Provável
Vitamina B12	Cólicas abdominais (1)	Possível
Warfarina	Hemorragia (1)	Definida
Insulina glargina	Hipoglicemia (1)	Provável
Cloreto de potássio	Náuseas e vômitos (1)	Possível
Manitol	Náuseas e vômitos (1)	Possível
Gluconato de cálcio	Náuseas e vômitos (1)	Possível
Cloreto de potássio	Náuseas e vômitos (1)	Provável

conclusão

8 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization W. *Technical Report 498*. Genebra: WHO; 1972. Available at: http://www.who-umc.org/graphics/24756.pdf

2. Gomes M, Reis A. *Ciências Farmacêuticas*. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar. 1a ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p 125-46.

3. Rawlins M, Thompon J. Pathogenesis of adverse drug reactions. In Davies DM (Ed).*Textbook of adverse drug reactions*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 1977. p.10-31

4. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832-6.

5. Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. *Cadernos de Saúde Pública*. *1998;* 14(2): *237-63.*

6. Demoly P. [Drug allergies and drug hypersensitivities]. *Rev Prat*. 2007;57(12):1326-30.

7. Faria E. Diagnóstico de Alergia a Drogas: Atualização. Rev Bras alerg imunopatol. 2008;3(4):133-138.

8. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):645-64

9. Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(3):345-56.

10. Criado PR, Avancini J, Santi CG, Medrado AT, Rodrigues CE, de Carvalho JF. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J*. 2012;14(9):577-82.

11. Romano A, Demoly P. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(4):299-303.

12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.

13. Organizacion Mundial de la Salud. El monitoreo de la seguridad de los productos medicinales. *Guía para el estabelecimento y funcionamiento de Centros de Farmacovigilância*, Buenos Aires,1997.

14. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA*. 1975;234(12):1236-41.

15. Jones J. Determining Causation from Case Reports, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. In: Strom B, editor. *Pharmacoepidemiology*. 4th ed: B L Strom; 2007.

16. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm*. 1992;49(9):2229-32.

17. Bégaud B, Martin K, Fourrier A, Haramburu F. Does age increase the risk of adverse drug reactions? *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(5):550-2.

18. Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, May DW. Adverse drug reaction deaths reported in United States vital statistics, 1999-2006. *Ann Pharmacother*. 2012;46(2):169-75.

19. Ratajczak HV. Drug-induced hypersensitivity: role in drug development. *Toxicol Rev*. 2004;23(4):265-80.

20. Mertes PM, Laxenaire MC. Adverse reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004;4(1):7-16.

21. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, Seger AC, So JW, Cook EF, Fukui T, Bates DW. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract*. 2004;10(4):499-509.

22. Karlin E, Phillips E. Genotyping for severe drug hypersensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(3):418.

23. Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(1):39-43.

24. Mizukawa Y, Shiohara T. Virus-induced immune dysregulation as a triggering factor for the development of drug rashes and autoimmune diseases: with emphasis on EB virus, human herpesvirus 6 and hepatitis C virus. *J Dermatol Sci*. 2000;22(3):169-80.

25. Demoly P, Guglielmi P, Guglielmi L. [Drug allergy and hypersensitivity. Risk factors]. *Bull Acad Natl Med*. 2006;190(8):1733-42; discussion 42-4.

26. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279(15):1200-5.

27. Izzo AA. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med Princ Pract*. 2012;21(5):404-28.

28. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, Fernández Capitan MeC, Pacheco N, Vicente L, Chicón JL, Trejo S, Zamorano J, Lorenzo Hernandez A. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66 (12):1257-64.

29. Gill SS, Mamdani M, Naglie G, Streiner DL, Bronskill SE, Kopp A, Shulman KI, Lee PE, Rochon PA. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):808-13.

30. Khan LM. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay--a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69 (12):1985-96.

31. 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*. 2007;30 (5):379-407.

32. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2005;5 (4):309-16.

33. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4 (2):e4439.

34. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabille M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45(3):301-8.

35. Pfaffenbach G, Carvalho O, Bergsten-Mendes G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48: 237-41.

36. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-9.

37. Noblat AC, Noblat LA, Toledo LA, Santos PeM, Oliveira MG, Tanajura GM, Spinola SU, Almeida JR. [Prevalence of hospital admission due to adverse drug reaction in Salvador, Bahia]. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(1):42-5.

38. 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*. 2006;62(2):143-9.

39. Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. [Adverse drug events in hospital: pilot study with trigger tool]. *Rev Saude Publica*. 2013;47(6):1102-11.

40. Giordani F, Rozenfeld S, Martins M. Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:71.

41. Daud-Gallotti R, Dutilh Novaes HM, Lorenzi MC, Eluf-Neto J, Namie Okamura M, Tadeu Velasco I. Adverse events and death in stroke patients admitted to the emergency department of a tertiary university hospital. *Eur J Emerg Med*. 2005;12(2):63-71.

42. Szlejf C, Farfel JM, Curiati JA, Couto EeB, Jacob-Filho W, Azevedo RS. Medical adverse events in elderly hospitalized patients: a prospective study. *Clinics* (Sao Paulo). 2012;67(11):1247-52.

43. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy*. 1999;54(9):999-1003.

44. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Hipersensibilidade a drogas: questionario. Tradução de Eva Rabelo Gomes. *Rev Port Imunoalergologia* 2001. p. 231-5.

45. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). 2012. p. Available from: http://www.ginasthma.org/.n.

46. Agondi RC, Barros MT, Rizzo LV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Allergic asthma in patients with common variable immunodeficiency. *Allergy*. 2010;65(4):510-5.

47. Asher I. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *N Z Med J*. 2008;121(1279):117-8.

48. Kirkwood B, Sterne J. *Essential medical statistics*. 2nd ed. Massachusetts, USA: Blackwell Science; 2006.

49. Neter J, Kutner M, CJ N, Wasserman W. *Applied Linear Statistical Models.* 4th ed. Ilinois, USA: Richard D. Irwing; 1996.

50. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. 2nd ed. New York, NY: John Wiley & Sons; 2000.

51. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(11):1139-54.

52. Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Holenstein C, Kind B, Masche U, Stocker DN, Braunschweig S, Kullak-Ublick GA, Galeazzi RL, Follath F, Gasser T, Meier PJ. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2000;49(2):158-67.

53. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De Santis ER. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother*. 2000;34(12):1373-9.

54. Pourseyed S, Fattahi F, Pourpak Z, Gholami K, Shariatpanahi SS, Moin A, Kazemnejad A, Moin M. Adverse drug reactions in patients in an Iranian department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(2):104-10.

55. Khan LM, Al-Harthi SE, Saadah OI, Al-Amoudi AB, Sulaiman MI, Ibrahim IM. Impact of pharmacovigilance on adverse drug reactions reporting in hospitalized internal medicine patients at Saudi Arabian teaching hospital. *Saudi Med J*. 2012;33(8):863-8.

56. Ramesh M, Pandit J, Parthasarathi G. Adverse drug reactions in a south Indian hospital--their severity and cost involved. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003;12(8):687-92.

57. Hernandez-Salazar A, Ponce-de-Leon Rosales S, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Archives of Medical Research*. 2006;37(7):899-902.

58. Arulmani R, Rajendran SD, Suresh B. Adverse drug reaction monitoring in a secondary care hospital in South India. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(2):210-6.

59. Lobo MG, Pinheiro SM, Castro JG, Momenté VG, Pranchevicius MC. Adverse drug reaction monitoring: support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:5.

60. Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):414-20.

61. Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005;22(9):767-77.