

Códigos da Classificação Internacional de Doenças como Rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos

José Romério Rabelo Melo^{1,2} , Elisabeth Carmen Duarte,³  Silvia Maria de Freitas⁴ , Eduardo Gabriel Pinheiro⁵ , Eudiana Vale Francelino^{6,7} , Paulo Sergio Dourado Arrais⁷ 

RESUMO

Introdução: Os Eventos Adversos a Medicamentos-EAM representam riscos à saúde e sua subnotificação representa um desafio para a saúde pública. A busca ativa de casos suspeitos de EAM nos bancos de dados de saúde utilizando a Classificação Internacional de Doenças-CID é uma das estratégias que pode reduzir as subnotificações desses eventos. **Objetivo:** O objetivo desse estudo é identificar os códigos da CID mais usados como rastreadores de EAM e avaliar a sua concordância entre os pesquisadores. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando as bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, MEDLINE e LILACS com os descritores "Classificação Internacional de Doenças", "CID-10", "Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos", "Envenenamento", "Erros de Medicação". Os artigos incluídos tiveram seus códigos CID identificados, comparados e sua qualidade avaliada. A análise de concordância dos códigos foi feita usando o modelo de ensaios de Bernoulli, testes de proporções binomial exata e a técnica de false discovery rate para analisar as hipóteses postas. A análise estatística foi feita com o software R. O estudo está registrado no PROSPERO sob n.º CRD42019120694. **Resultados:** Foram identificados 5.167 artigos e após os critérios de seleção, 33 foram incluídos nessa revisão. Foram identificados 1.105 códigos da CID. O coeficiente de prevalência dos EAM variou entre 0,18% e 18,4% em internações hospitalares e a taxa de mortalidade variou entre 0,12 a 45,9 óbitos por 100 mil óbitos. Somente 195 (17,7%) códigos tiveram alta concordância entre os pesquisadores. Muitos códigos CID utilizados para detectar EAM possuem baixa concordância entre os pesquisadores e produziram diferentes taxas do evento. **Conclusão:** Os códigos rastreadores de EAM identificados representam um método simples e eficiente para captação de eventos adversos em grandes bancos de dados em saúde, contribuindo na redução da subnotificação nos tradicionais sistemas de notificações de EAM.

Palavras-chave: Informática médica, Farmacoepidemiologia, Segurança do paciente, Classificação internacional de doenças, Efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos.

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização, Brasília, (DF), Brasil

2. Universidade Federal do Ceará-UFC. Programa de Pós-Graduação de Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, (CE), Brasil

3. Universidade de Brasília-UnB. Faculdade de Medicina. Núcleo de Medicina Tropical, (DF), Brasil

4. Universidade Federal do Ceará-UFC. Departamento de Estatística e Matemática Aplicada. Fortaleza, (CE), Brasil

5. Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica (IMECC). Programa de Pós-Graduação em Estatística, UNICAMP. Campinas, (SP), Brasil

6. Universidade Federal do Ceará-UFC. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem. Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos-GPUIM. Departamento de Farmácia, Fortaleza, (CE), Brasil

7. Universidade Federal do Ceará-UFC. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem. Departamento de Farmácia, Fortaleza, (CE), Brasil



INTRODUÇÃO

É inegável que o arsenal terapêutico farmacológico tem contribuído com a redução da morbimortalidade, a melhoria da qualidade e da expectativa de vida das populações. No entanto, eventos adversos a medicamentos (EAM) podem produzir danos à saúde, determinar ou prolongar internações hospitalares e eventualmente causar mortes¹⁻³, principalmente em crianças¹ e idosos.²⁻⁴ Nos países ocidentais, os EAM são responsáveis por 3-6% de todas as internações hospitalares^{3,5}, determinam grandes implicações econômicas, caracterizando como importante problema de saúde pública.^{1,3,6}

As atividades relacionadas à farmacovigilância incluem em seu escopo a vigilância dos EAM, sobretudo por meio da notificação espontânea^{1,6}. Por ser um método passivo de vigilância, tem como algumas de suas vantagens o alto potencial de abrangência e uma boa relação custo-efetividade⁷. No entanto, apresenta uma limitação importante que é a subnotificação, podendo ser superior a 90%^{6,8}. Para superar esse desafio, diferentes métodos de vigilância ativa têm sido utilizados, como a revisão de prontuários, entrevista com pacientes, revisão de gráficos estruturados, mineração de dados para detecção de “sinais” e busca ativa com uso de códigos da Classificação Internacional de Doenças – CID.⁶

A utilização do método de vigilância ativa, em geral, é mais onerosa, necessita de uma melhor infraestrutura nos serviços de saúde e de maiores capacitações dos profissionais para executá-lo², no entanto, o uso de códigos CID tem demonstrado eficácia, simplicidade e baixo custo na identificação de EAM^{7,8}, devido a sua adequação às informações de saúde e utilização cada vez mais desses códigos nos sistemas de saúde para classificar dados de diagnósticos, utilização de serviços e morte⁹.

O uso dos códigos da CID para rastrear EAM já foi testada em outros países^{2,4,7,8} e recentemente no Brasil⁹⁻¹¹. No entanto, o conjunto de CID usado apresenta bastante variação entre os autores, impactando sobremaneira as estimativas de prevalência de EAM a depender da lista usada^{4,8}. Assim, o presente estudo tem como objetivo identificar os códigos da CID-10 mais utilizados na literatura como rastreadores de EAM e apresentá-los segundo o grau de concordância entre os estudos primários.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, registrada no PROSPERO¹² n.º CRD42019120694 e protocolo disponível em <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>. Este estudo segue as diretrizes para relatórios do PRISMA¹³.

EAM é toda ocorrência médica desfavorável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui necessariamente a relação causal com esse tratamento⁶. Essa definição permitiu estudar eventos potencialmente associados aos medicamentos, incluindo reações adversas a medicamentos (RAM), erros de medicações, intoxicações e abusos com medicamentos.

Para maior clareza, delimitação na pesquisa e direcionamento durante as estratégias de buscas da literatura, foi utilizada a ferramenta designada pelo acrônimo PICO¹⁴ para formular a seguinte questão de partida: quais são os principais códigos da CID utilizados como rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos nos sistemas de informação de saúde? (Quadro 1)

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados eletrônicas do *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *MEDLINE* e *LILACS*. Além disso, foram realizadas buscas manuais nas referências bibliográficas de artigos, no banco de dados de teses e dissertações do Brasil (BDTD) e no Google Acadêmico. Para a pesquisa da literatura cinza, foi usado o Google. Foram utilizados os vocabulários estruturados DeCS-Descritores em Ciências da saúde e os termos do dicionário *Medical Headings Headings* (MeSH). Tanto os DeCS e MeSH foram combinados usando a terminologia booleana (“AND”, “OR” e “AND NOT”). Durante o ano de 2019, foram realizadas varreduras de periódicos e nenhum outro artigo de interesse foi identificado. (Quadro 2).

As publicações duplicadas foram removidas com o software *Dupli find*¹⁵. Um pesquisador (RM) examinou todos os títulos e identificou a elegibilidade em potencial do artigo. Ademais, a revisão dos resumos dos trabalhos elegíveis e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram realizados por uma dupla de pesquisadores (RM e EV). Desta forma, a leitura dos resumos dos textos não foi cega para autoria ou revista. Com isso, os estudos primários

foram avaliados por dois autores, com experiência em farmacovigilância. Por fim, as discordâncias sobre a elegibilidade dos estudos foram resolvidas por consenso entre os autores e calculado o score de concordância Kappa.

Foram incluídos artigos que utilizaram a CID-10 para rastrear EAM em pacientes e que apresentavam a lista de códigos utilizada no estudo. Foram excluídos os estudos publicados somente como resumo, ou seja, aqueles que continham informação insuficiente sobre as fontes de dados e/ou a definição de EAM adotada ou estudos que utilizassem somente um código da CID, como exemplo, os específicos de estudo com benzodiazepínicos (CID Y47.1). Além

Os códigos da CID-10 identificados nos estudos selecionados, foram organizados em planilha Excel® e classificados segundo a natureza do EAM a que pertenciam, agregada em seis categorias: i) reação adversa a medicamentos-RAM, ii) intoxicações, iii) erros de medicação, iv) outros eventos adversos não classificados em outras partes (EA-NCOP), v) história pessoal de alergias a medicamentos e vi) abuso de medicamentos. Em seguida foram assim codificados: recebia o número "1" se o autor estudou a natureza de EAM e incluiu o código da CID-10; recebia "0" (zero) se o autor estudou a classe de EAM e não incluiu o código que já fazia parte de uma outra lista incluída e, por fim, recebia "9" se o autor não incluiu o código por não pertencer à classe de EAM do seu estudo, ou seja, a ausência daquele código não irá interferir na concordância.

Quadro 1 Descrição da Estratégia PICO.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Problema	Múltiplas listas com códigos da CID com diferentes taxas de EAM.
I	Intervenção	Uso dos códigos CID no sistema de informação em Saúde
C	Comparação	Comparar a inclusão ou não de cada código nas listas dos pesquisadores.
O	Resultados	Lista disponível dos códigos de pesquisador, taxa de prevalência do EAM.

disso, também não foram elegíveis artigos que utilizaram uma lista de CIDs já publicada por outros autores.

Os dados foram extraídos com formulário padronizado em planilha de Excel®. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor (PA), se necessário. Esses dados incluíam as características dos estudos (delineamento, país, objetivo principal, fonte de dados, métodos aplicados).

Devido a inexistência de um instrumento considerado adequado para avaliação da qualidade e dos vieses em estudos observacionais,¹⁶ foi criado um instrumento com alguns critérios originados de três instrumentos comumente usados (Quadro 1): Sistema GRADE¹⁷, Critérios do *York Center*¹⁸ e Critérios de Loney¹⁹.

Os métodos de seleção dos códigos nos estudos foram classificados em direto e misto. No método direto, era selecionado os códigos que tinham em sua descrição as palavras "medicamento" ou "droga", portanto, sinalizavam agravos 100% atribuíveis ao uso de medicamentos ou drogas. O método misto usava além do método direto, outros códigos que a literatura científica e ou a experiência clínica, apontavam relações com EAM, como exemplo, o código L51.1- *Síndrome de Stevens-Johnson*. Portanto, são códigos que possuem alguma probabilidade de serem atribuíveis ao uso de medicamentos ou drogas.

A variável "concordância" quantifica o grau de aceitação de cada código de CID entre os estudos. As concordâncias amostrais (conjunto de estudos selecionados) foram utilizadas para estimar a concordância populacional. Foram construídos testes de hipóteses unilaterais a fim de verificar se determinado código possui concordância minimamente suficiente para ser incluído na lista-consenso.

Seja X_i uma variável aleatória binária tal que $[X_i = 0]$ e $[X_i = 1]$ são valores associados aos eventos "CID_i não foi utilizada" ou "CID_i foi utilizada" respectivamente e que as opiniões dos autores são consideradas independentes entre si, supõe-se que X_i segue Bernoulli com probabilidades $P[X_i = 1] = p_i$ e $P[X_i = 0] = 1 - p_i$.

Quadro 2 Estratégias de pesquisas utilizadas na busca bibliográfica.

Estratégias de pesquisas utilizadas	
Base Pesquisada	Estratégias de busca
PubMed	((((("international classification of diseases"[MeSH Terms] OR ("international"[All Fields] AND "classification"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "international classification of diseases"[All Fields]) OR ICD[All Fields]) AND (("information storage and retrieval"[MeSH Terms] OR ("information"[All Fields] AND "storage"[All Fields] AND "retrieval"[All Fields]) OR "information storage and retrieval"[All Fields]) AND ("methods"[Subheading] OR "methods"[All Fields] OR "methods"[MeSH Terms])) AND (Drug-related[All Fields] AND problems[All Fields])) OR ("drug-related side effects and adverse reactions"[MeSH Terms] OR ("drug-related"[All Fields] AND "side"[All Fields] AND "effects"[All Fields] AND "adverse"[All Fields] AND "reactions"[All Fields]) OR "drug-related side effects and adverse reactions"[All Fields] OR ("drug"[All Fields] AND "related"[All Fields] AND "side"[All Fields] AND "effects"[All Fields] AND "adverse"[All Fields] AND "reactions"[All Fields]) OR "drug related side effects and adverse reactions"[All Fields])) AND ("poisoning"[Subheading] OR "poisoning"[All Fields] OR "poisoning"[MeSH Terms])) AND ("medication errors"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "errors"[All Fields]) OR "medication errors"[All Fields] OR ("errors"[All Fields] AND "medication"[All Fields]) OR "errors, medication"[All Fields])
Scopus	international classification of diseases OR ICD AND drug-related side effects and adverse reactions OR poisoning OR medication errors
Web of Science	TS=("international classification of diseases" OR "ICD" AND "drug-related side effects and adverse reactions" OR "poisoning" OR medication errors AND Drug-related problems) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=1980-2018
LILACS	Classificação Internacional de Doenças [Descritor de assunto] and Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos [Descritor de assunto] or Envenenamento [Descritor de assunto] or Erros de medicação [Descritor de assunto]
Medline EBSCO	international classification of diseases OR ICD codes AND (drug-related side effects and adverse reactions" [Mesh]) OR medication errors or drug errors) AND (information storage and retrieval system)
Google Acadêmico	(tw:("International Classification of Diseases") and tw:(Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions))
BDTD	"(Assunto: Reações adversas a medicamentos OU Assunto: Classificação Internacional de Doenças OU Assunto: intoxicações)"

Considere $X_{11}, \dots, X_{ini}$, ensaios independentes e que as probabilidades de "sucesso" são idênticas para cada ensaio, associados ao uso do CID*i* pelos n_i autores. A variável aleatória $Y_i = \sum_{j=1}^{n_i} X_{ij}$, segue o modelo Binomial com parâmetros n_i e p_i , denotado

por $Y_i \sim B(n_i, p_i)$, cuja função de probabilidade é dada por

$$P[Y_i = y] = \frac{n_i!}{y!(n_i - y)!} p_i^y (1 - p_i)^{n_i - y} I_{\{0,1,\dots\}}(y).$$

Por fim, as concordâncias populacionais para cada código da CID, representadas nos modelos Binomiais pelos parâmetros p_i , foram estimadas por intermédio das frequências relativas de cada código da CID. As listas-consenso foram compostas por códigos com concordância maior que um ponto de corte c , sendo c alguma estatística de ordem: primeiro, segundo ou terceiro quartil das concordâncias observadas. Para avaliar se cada p_i é significativamente maior que c , adotou-se o teste de proporções binomial exata, dado por

$$H_0: p_i \leq c,$$

$$H_1: p_i > c; \text{ em que } i = 1; \dots; 1105.$$

Para controlar o número de hipóteses rejeitadas erroneamente, foi utilizada a técnica de *false discovery rate* (fdr)²⁰. Para a análise estatística foi utilizado o software R. As funções *binom.test* e *p.adjust*, ambas contidas no pacote *stats*²¹. Optou-se por escolher fdr igual a 0,20, ou seja, no máximo 20% das hipóteses nulas foram rejeitadas erroneamente.

Para classificar cada CID de acordo com o grau de concordância, definiu-se uma nova variável “grau” com valores: 0 - Insuficiente, 1 - Baixo, 2 - Mediano e 3-Alto. Para cada CID são realizados três testes de hipótese, se p_i for significativamente maior que o primeiro, segundo ou terceiro quartil das concordâncias, este código terá grau 1 (concordância baixa), 2 (mediana) ou 3 (alta) respectivamente, caso contrário, grau 0 (concordância insuficiente).

A aprovação do estudo por comitê de ética não foi necessária, porque não envolveu seres humanos ou registros médicos com a identificação de pessoas.

RESULTADOS

Foram resgatados 5.167 artigos, desses 1.410 foram excluídos por serem duplicados. Após aplicação dos critérios de elegibilidade estabelecidos, foram incluídos 33 artigos (Figura 1). Foi observada boa reprodutibilidade entre os revisores nas etapas de triagem, com Kappa (κ) = 0,71. Foram identificados 1.105 códigos da CID-10, com variação de 129⁷ a 796²² códigos nos estudos primários. Os estudos de EAM em geral, apresentaram em média 377 códigos com desvio padrão (dp) = 134, os

exclusivos de RAM com 346 códigos (dp= 167,6) e os estudos para identificar casos de intoxicações em média com 340 códigos (dp= 92,3).

Entre o total dos códigos estudados (n=1.105), 176 (15,9%) faziam parte do capítulo 19 (lesões, envenenamentos e outras consequências de causas externas) e 383 (34,7%) do capítulo 20 (Causas externas de morbidade e mortalidade). Os demais 546 códigos (49,4%) estavam divididos nos outros capítulos da CID e representam códigos de manifestações de doenças. Do total dos códigos identificados, 700 (63,3%) possuíam na sua descrição do código as palavras “medicamentos”, “drogas” ou nome da classe terapêutica do medicamento causador do evento adverso.

Quanto à natureza dos códigos, 722 códigos (65,3%) foram classificados como rastreadores de RAM, assim distribuídos: 491 (68,0%) RAM-manifestações de doenças, 53 (7,3%) RAM-sinais e sintomas e 178 (24,6%) RAM-causas externas. Outros 332 códigos (30,0%) como rastreadores de intoxicações, 22 (2,0%) outros EA-NCOP, 11 (1,0%) de erro de medicação, 11 (1,0%) por história pessoal de alergias e sete (0,6%) de abuso de medicamentos.

Quanto ao local de origem dos estudos selecionados, onze (33,3%) foram realizados na Europa^{2,4,7,23-30}, oito (24,2%) na Oceania^{2,22,31-36}, sete (21,2%) na América do Norte³⁷⁻⁴³, seis (18,2%) na América do Sul^{9-11,44-46} e um (3,0%) na Ásia⁴⁷. Os países com maior número de estudos foram Austrália (n=7), Brasil (n=6) e Inglaterra (n=6). Quanto ao desfecho principal, 15 (45,4%) estudos avaliaram EAM (em geral)^{9,11,24,25,31,33,38-40,46-50}, 14 (42,4%) avaliaram somente RAM^{1,2,7,22,23,26-30,35,36,44,51} e quatro (12,1%) especificamente intoxicações com medicamentos^{10,40-42} (Quadro 3).

A maioria dos estudos utilizou delineamento transversal^{1,2,7,9-11,22,23,25-31,36,37,41-44,47,49} (87,8%). Os dados administrativos hospitalares foi a fonte mais explorada nos estudos (75,7%)^{2,7,9,22,24-26,28-30,32,33,35,36,38,40,43,44,47,51,52}, em seguida os dados de mortalidade (24,4%)^{10,22,23,31,40,42,47}, dados de farmacovigilância (15,1%)^{7,28,32,33,37}, e da atenção básica ou ambulatorial (6,0%)⁴³ (Quadro 3).

A proporção entre internações ocasionadas por EAM, na população geral, variou desde <1%^{9,11,29,32} a 8,3%²⁵ das internações, enquanto na mortalidade, de 0,1%³⁶ a 1,07%⁴⁰. Nos estudos com códigos exclusivos de RAM, a proporção das internações variou entre <0,5% nas internações^{26,27} até cerca de 3%²⁸, exceto no estudo de rehospitalizações de

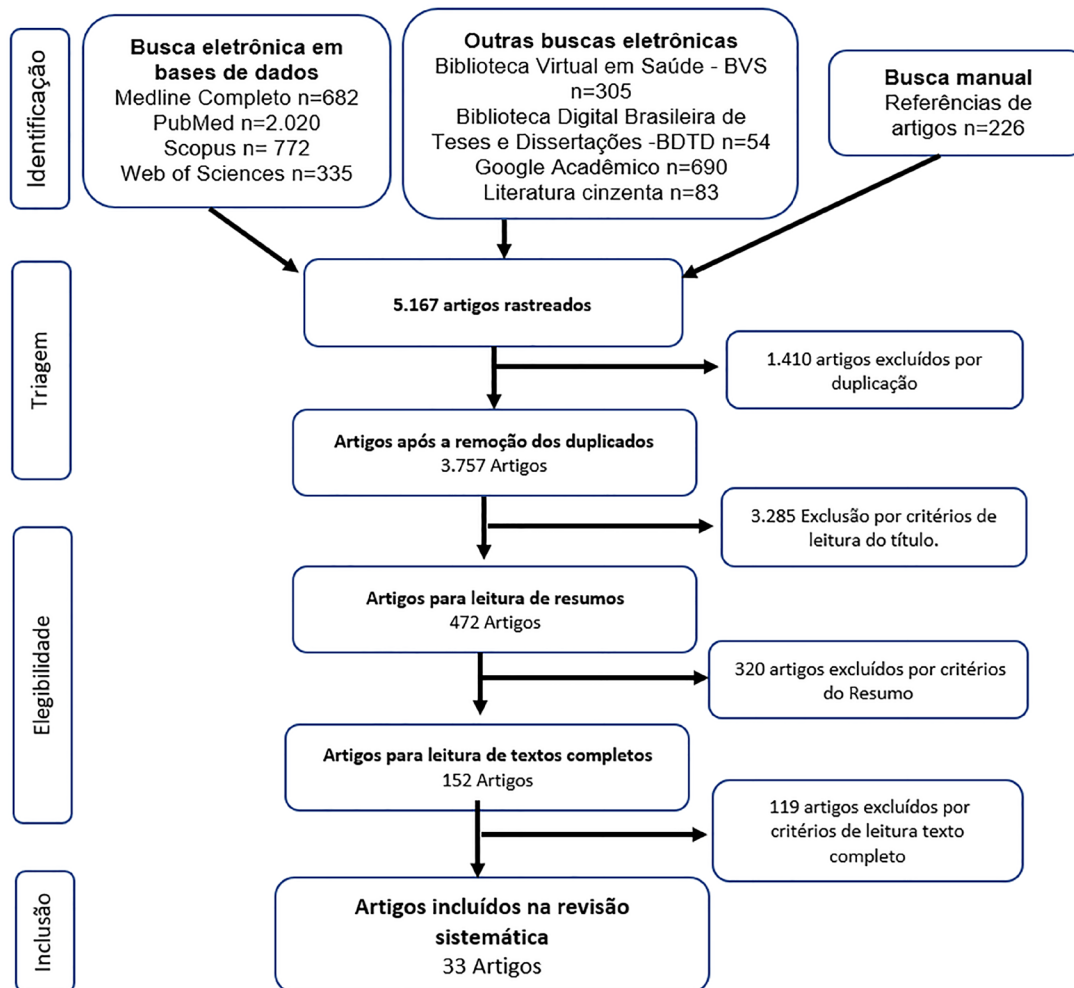


Figura 1 Fluxo da pesquisa e seleção dos artigos da revisão sistemática.

idosos, na Austrália que apresentou uma prevalência de 18,4%³⁵. Em relação aos óbitos por RAM, somente o estudo de Shepherd *et al.*, utilizou esses códigos para explorar com exclusividade as tendências na mortalidade, onde foi estimado nos EUA uma taxa de 0,12 mortes por RAM para cada 100 mil óbitos⁴³. Para as intoxicações, todos os estudos recuperados tiveram como desfecho a morte.^{10,40-42} Estudo conduzido nos EUA estimou uma taxa de mortalidade por envenenamento de 5,0 e 7,8 por 100 mil óbitos por todas as causas⁴⁰. No Brasil, um estudo identificou 45,9 mortes por intoxicação medicamentosa por 100 mil óbitos¹⁰ (Quadro 3).

No geral, treze estudos (39,3%) utilizaram o método direto para identificar os códigos de interesse^{1,10,26,33-36,40-43,46-48}, enquanto quinze estudos (45,5%) utilizaram método misto^{2,4,9,11,22,23,25,27,29,31,32,37-39}.

Em cinco estudos (6,1%) não foi identificado o método de seleção dos códigos da CID^{7,24,28,30,45}.

No Quadro 4 estão os resultados da análise da qualidade dos 33 artigos inseridos na revisão por cada critério selecionado. Do total, 29 artigos (87,8%) foram considerados como sendo de boa qualidade para o delineamento do estudo, método de amostragem e tamanho amostral (critério 1). Em 15 estudos (45,4%) os autores detalharam o método de seleção dos seus códigos da CID, enquanto nos demais (54,6%) não estava claro no texto, o método de seleção dos códigos utilizados (critério 2).

A maioria dos estudos (n=28, 84,8%) apresentaram medidas preventivas para minimizar vieses e erros na seleção das amostras (critério 3) e estavam descritos os sujeitos detalhadamente,

Quadro 3 Características dos artigos incluídos na revisão sistemática dos códigos da CID-10 como rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos.

Estudo/País	Objetivo	Método seleção CIDS	N.º de códigos	Definição de caso	Classe	Tamanho amostral	Frequência da medida
Malpass et al. (1999) Austrália	Desenvolver um sistema de vigilância de EAM.	Misto	458	EAM é qualquer fato ou circunstância, causado por cuidados de saúde	EAM	Não relatada	Não relatado
Cox et al. (2001) Inglaterra	Comparar RAM identificadas em DAH e DFV	Direto	175	Reação às drogas novas ou reação grave a qualquer droga.	RAM	21.365 pacientes	0,2% das internações
CDC (2004) USA	Descrever as taxas de mortes por envenenamento	Direto	152	Efeitos prejudiciais devidos a produtos farmacêuticos, químicos, drogas ilícitas.	INTOX	Não relatada	5,0 - 7,8 / 100.000 óbitos
Burgess et al. (2005) Austrália	Examinar taxas de internação por RAM em pessoas ≥ 60 anos	Direto	200-MA	Conceito de RAM da OMS	RAM	População ≥ 60 anos	0,8% das internações
Waller, et al. (2004) Inglaterra	Revisar as internações como "induzidas por drogas" e avaliar a carga das RAM.	Misto.	243	CID-10 com descrição "induzido por drogas" ou "devido a" medicamento e agrupamento "Y" da CID	RAM	53.847.408 registros	0,4% das internações
Lugardon et al. (2006) França	Estimar a incidência de RAM graves	NR	299	Conceito de RAM da OMS	RAM	261 pacientes	2,9% das internações
Zhang, et al. (2006) Austrália	Avaliar taxa de RAM em idosos rehospitalizados	Direto	175-MA	Conceito de RAM da OMS	RAM	37.296 pessoas	18,4% das internações
Patel et al. (2007) Inglaterra	Avaliar taxa de internações por RAM e a precisão dos relatos	Misto	245	Conceito de RAM da OMS	RAM	88.822.005 internações	0,5% das internações.
Rozenfeld, Suely. (2007). Brasil	Identificar prevalência de PRM na internação	Misto	611	Internações com diagnóstico CID de PRM.	EAM	1.898.676 internações	0,18% das internações
Lessa, M.A & Bochner, R. (2008) Brasil	Identificar classes terapêuticas que causara EAM em crianças <1 ano	NR	430	Internações com diagnósticos CID-10 de EAM.	EAM	1.063 registros	1.063 internações
Hodgkinson et al. (2009) Austrália	Comparar a identificação de RAM com CID-10 e relatos espontâneos	Direto	195	Conceito de RAM da OMS	RAM	12.414 registros	4,5% das internações
Jones et al. (2013) USA	Descrever os medicamentos envolvidos em mortes por overdose	Direto	319	Mortes com códigos X40-X44, X60-X64, X85 e Y10-Y14, T36-T39, T40.2-T40.4, T41-T43.5 e T43.8-T50.8	INTOX	38.329 registros de mortes por overdoses	57,7% das mortes

Continua...

...Continuação

Hauck K, Zhao X (2011) Inglaterra	Relacionar os fatores de risco de RAM, infecção hospitalar e úlceras	Misto	206-MA	Não relatado	RAM	206.489 registros	3,4% de RAM/ 2 dias de internação
Mota et al. (2012) Brasil	Descrever as mortes por intox. com medicamentos	Direto	327	Óbitos com códigos da CID associados à intoxicação com medicamento.	INTOX	9.588.501 óbitos	45,9 /100.000 Óbitos totais
Shepherd. et al. (2012) USA	Examinar as tendências na mortalidade por RAMs	Direto	175	Conceito de RAM da OMS	RAM	2.313.902.748 hab./ano	0,12/100.000 Óbitos
Hohl et al. (2013) Canadá	Determinar a proporção de EAM na emergência médica.	Misto	650-MG	Sintomas, sinais ou valores Laboratoriais anormais por uso de medicamentos	EAM	1.574 registros de consultas	14% de consultas de emergências
Nordstrom et al. (2013) USA	Descrever as taxas, causas e circunstâncias da morte por drogas.	Misto	446	"Mortes induzidas por dro-gas", e "mortes relacionadas a drogas" por overdose de medicamento	EAM	450.000 registros de óbitos	4.828 óbitos
Osmont, et al. (2013) França	Avaliar o desempenho da CID-10 no PMSI para a identificar RAM Grave.	NR	234-MF	Medicamento que causa morte, risco à vida, hospitalização, incapacidade séria ou anomalias congênitas.	RAM	383 registros de pacientes	Não relatado
Ackroyd-Stolarz et al. (2014) Canadá	Validar códigos CID-10 para EAM, úlcera e quedas no hospital	Misto	464	Lesão causada por um medicamento	EAM	284 registros de pacientes	Sensibilidade 0,68 e especificidade 0,9
Durrieu et al. (2014) França	Detectar RAMs em crianças no PMSI e comparar com dados de Farmacovigilância	NR	129-MF	Conceito de RAM da OMS	RAM	1.128 internações e 200 notificações	0,6% das internações
Reynolds et al. (2014) Inglaterra	Examinar registro dos danos com medicamentos nas internações	NR	489	Danos de medicação são todos as RAM, erros e baixa adesão ao tratamento.	EAM	1.237 pacientes	5,2% das internações
Parikh et al. (2014) Austrália	Usar MA-CHADx2 para cálculo da incidência de EAM adquiridos nas internações	Misto	428	Danos por EAM, erros ou falhas na administração de medicamentos.	EAM	57.205 altas hospitalares	0,7% das internações
Stacey et al. (2014) Austrália	Comparar EAM em crianças com outros eventos reportados.	Direto	251	Lesão da intervenção médica relacionada a um medicamento.	EAM	276 crianças	Não relatado

Continua...

...Continuação

Stausberg J. (2014) Alemanha	Comparar a prevalência de EAM em hospitais em 3 países.	Misto	502 -MG	Lesão da intervenção médica relacionada a uma droga.	EAM	29.557.748 registros	5,3% de internações
McKay et al. (2015) Inglaterra	Identificar fatores de atenção básica com internação hospitalar por RAM	Misto	282	Códigos de termos 'induzido por droga ou 'devido a [fármaco]', "evento adverso de droga" ou código "Y40-Y59"	RAM	53.422.119 pacientes	3,76 / 1.000 das internações
Amelung et al. (2017) Alemanha	Identificar códigos CID-10 que descrevem EAM evitáveis.	Misto	363	Não relatado ou não está claro.	EAM	54.032 pacientes	82,6 / 1.000 internações
Du W et al. (2017) Austrália	Avaliar o uso da CID-10 e critérios do diagnóstico nas hospitalizações por RAM	Misto	796	Conceito de RAM da OMS	RAM	493.442 internações	10,4% das internações
Hedegaard et al. (2018) USA	Descrever as mortes por overdose de medicamentos.	Direto	176	Mortes por overdose de medicamentos.	INTOX	Não relatada	21,7 óbitos /100.000 hab.
Martins et al. (2018) Brasil	Examinar o potencial do uso da CID-10 em dados de internação hospitalar.	Misto	595	Uso de medicamento/ vacina que resultou em EAM.	EAM	55.604.537 internações	0,49% das internações
Mota et al. (2018) Brasil	Propor uma lista-códigos da CID para a vigilância de EAM	Misto	691	RAM: Conceito OMS Intoxic. medicamentosa – exposição a uma quantidade de medicamento que pode causar danos.	EAM	Não se aplica	Não relatado
Ock et al. (2018) Coreia do Sul	Identificar EAM, com os códigos Y da CID-10.	Direto	204	Evento Adverso ocorrido com o código do grupo Y da CID10 no diagnóstico	EAM	20.817 registros	0,18% dos registros
Parameswaran et al. (2018) Austrália	Comparar a identificação de internações por RAM em idosos com CID-10.	Direto	195	Conceito de RAM da OMS	RAM	768 pacientes	2,7% das internações
Santos, G.A.S & Boing, AC. (2018) Brasil	Descrever a tendência de mortes e hospitalizações por EAM no Brasil.	Direto	461	Ocorrência médica desfavorável durante um tratamento medicamentoso.	EAM	11.018 óbitos e 671.534 internações	0,1% dos óbitos e 0,4% internações.

Legendas: RAM- Reação Adversa a Medicamentos, EAM- Eventos Adversos a Medicamentos, INTOX- Intoxicações e Envenenamentos, PRM- Problemas Relacionados a Medicamentos, MACHADx2-Classes de Agregação do Sistema de Classificação de Diagnósticos Adquiridos em Hospitais (CHADx) da Comissão Australiana de Segurança e Qualidade em Cuidados de Saúde (ACSQHC)

semelhante à prática de rotina em que a intervenção pode ser implementada (critério 4). Os demais não deixaram claro o uso de estratégias para minimizar esses problemas. Entre todos os estudos, 21 (63,6%) informaram que o desfecho primário foi definido explicitamente pela descrição da palavra “medicamento/drogas” no texto da descrição dos códigos da CID e, nos demais (n=12, 36,4%), foram selecionadas as medidas de resultado primário independente do conjunto de códigos da CID-10 (critério 5).

Somente cinco estudos (15,1%) estimaram a sensibilidade e/ou a especificidade do seu conjunto de códigos da CID. Parameswaran *et al.*¹ comparou a estimativa de identificação de RAM pelos códigos “Y40-Y59.9” com a identificação prospectiva de RAM por farmacêuticos. Os autores demonstraram que a detecção de EAM com esses códigos foi muito inferior ao método de coleta prospectiva de dados. Hohl *et al.*³⁷ compararam o número de EAM diagnosticados e registrados no ponto de atendimento com os registrados nos dados administrativos e sua lista de código apresentou sensibilidade de 28,1%. Reynolds *et al.*²⁴ utilizaram diferentes fontes de dados no prontuário dos pacientes e compararam com os códigos da CID recuperados do banco de dados hospitalar e concluíram que os danos associados aos medicamentos, apesar de estarem descritos em diferentes documentos, estavam bem documentados, no entanto, menos de 10% dos casos refletiram, nos códigos da CID, nos resumos de alta eletrônicas. Ackroyd-Stolarz *et al.*³⁹ identificaram que seus códigos possuíam 68% de sensibilidade e 90% de especificidade para detectar EAM. Osmont *et al.*³⁰ identificaram que cinco códigos (T88.6, L27.0, J70.4, G62.0 e N14.1) tiveram um rendimento superior a 40% para identificar lesão hepática induzida por drogas, identificando cerca de 79,5% desses eventos com esses códigos (critério 6). A maioria dos artigos selecionados (n=28, 84,8%) apresentaram as limitações do estudo (critério 7).

Análise da concordância

Foi observado três pontos de alta densidade (aglomerados) na distribuição da frequência dos códigos CID: o primeiro com valores baixos (<25%) de concordância (n=681, 61,6%), que equivale, ao

grau 0 e 1, o segundo com valores medianos (50% a < 80%) de concordância (n=229, 20,7%) que é o grau 2 e o terceiro com valores altos (>80%) de concordância (n=195, 17,7%), que é o grau 3 (Figura 2).

Quando se avalia a distribuição de frequências para cada classe individual de EAM, apresenta-se como destaque as “RAM-causas externas”, com alta concordância de todos os seus códigos da CID. Os códigos da classe de “intoxicação” com concordância mediana, enquanto os grupos de códigos de “RAM-sinais e sintomas”, “história pessoal de alergia às drogas” e “erro de medicação”, em sua maioria, apresentaram valores de concordâncias baixos. As classes “RAM-manifestação de doenças”, “outros EA NCOP” e “abuso de medicamentos” foram as classes que apresentaram a maior variabilidade das medidas de concordâncias, mas, em geral, concentrando-se entre concordâncias baixas a medianas. Diante disso, vale destacar que em todas estas, os códigos das CID estão relacionados à classe “histórias de alergias” e possuíram concordância insuficiente entre os autores (Quadro 5).

De acordo com a classificação adotada para a magnitude da concordância, observou-se que 681 (61,6%) códigos estavam no agrupamento de fracas concordâncias, sendo 436 com concordância insuficiente e 245 com baixa concordância; outros 229 (20,8%) códigos apresentaram média concordância e 195 (17,6%) códigos foram classificados como de alta concordância (Quadro 5).

DISCUSSÃO

Esse estudo de revisão teve como objetivos a identificação e análise de concordância dos códigos da CID-10, que foram utilizados como rastreadores de EAM. Entre os 33 estudos selecionados, foram identificados 1.105 códigos da CID-10 utilizados para esse fim. Somente 38,4% desses códigos apresentaram com média e alta concordância entre os estudos. De forma geral, foi identificada grande variabilidade no número e nos tipos de códigos usados, o que pode ter contribuído em grande parte com a variabilidade das taxas de prevalências estimadas para os eventos pesquisados.

Considerando que EAM é importante problema de saúde pública a ser enfrentado^{2,3,6}, a sua subnotificação representa uma ameaça à saúde coletiva e individual. A adoção de novas estratégias para a identificação

Quadro 4 Avaliação da qualidade dos estudos primários incluídos na revisão.

Autores	Critério 1	Critério 2	Critério3	Critério 4	Critério 5	Critério 6	Critério 7
Malpass et al. (1999)	NC	Sim	NC	Sim	Não	Não	Não
Cox et al. (2001)	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
CDC (2004)	NC	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Burgess et al. (2005)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Waller et al. (2005)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
Lugardon et al. (2006)	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Zhang et al. (2007)	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Patel et al. (2007)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Rozenfeld, Suely (2007)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Lessa, M.A & Bochner, R. (2008)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Hodgkinson et al. (2009)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Jones et al. (2010)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Hauck K, Zhao X (2011)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Mota et al. (2012)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Shepherd et al. (2012)	Sim	Não	NC	Sim	Sim	Não	Sim
Hohl et al. (2013)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Nordstrom et al. (2013)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Osmont et al. (2013)	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Ackroyd-Stolarz et al. (2014)	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Durrieu et al. (2014)	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Reynolds et al. (2014)	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Parikh et al. (2014)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Stacey et al. (2014)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Stausberg J. (2014)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim
McKay et al. (2015)	Sim	Sim	NC	Sim	Não	Não	Sim
Amelung et al. (2017)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Du et al. (2017)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Hedegaard et al. (2018)	NC	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Martins et al. (2018)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim
Mota et al. (2018).	NA	Sim	Sim	NA	Não	Não	Sim
Ock et al. (2018)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Parameswaran et al. (2018)	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
Santos, G.A.S & Boing, AC. (2018)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim

Legenda: NA: Não se aplica (Não avaliado); NC- Não está claro; Critérios utilizados para avaliação da qualidade adaptados das diretrizes Cochrane de viés do GRACE, Critérios de Lorney, e do York Center

1-O desenho do estudo, método de amostragem ou tamanho da amostra foram apropriados para a questão de pesquisa?

2- Os métodos para identificar os códigos apropriados da CID-10 foram suficientemente detalhados pelo autor e adequados para identificar o desfecho de saúde?

3-Foram tomadas medidas preventivas para minimizar vieses e erros no processo de seleção do estudo?

4- Os sujeitos e a configuração do estudo são descritos detalhadamente e semelhantes aos que lhe interessam e que refletem a prática de rotina ou o cenário usual em que a intervenção seria implementada?

5-O desfecho primário foi definido exclusivamente na descrição da palavra "medicamento/drogas" no texto da descrição do Código da CID?

6- Os autores calcularam os parâmetros de validade (sensibilidade e/ou a especificidade) dos códigos CID selecionados ou referenciaram de outros estudos que validaram os códigos utilizados?

7-O estudo primário relatou limitações?

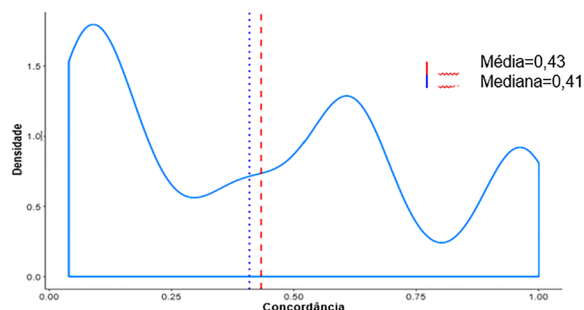


Figura 2 Análise da concordância no conjunto total dos códigos CID-10

Baixa concordância: valores de concordância abaixo de 25% entre os pesquisadores

Média concordância: Valores entre 50 a <80% de concordância entre os pesquisadores

Alta concordância: Valores acima de 80% de concordância entre os pesquisadores

precoce desses agravos, com o processamento de grandes bases de dados em saúde vem ganhando esforços⁵⁰, além dos tradicionais recursos envolvidos nas atividades da farmacovigilância. Estratégias dessa natureza precisam ser mais divulgadas, principalmente nos países em desenvolvimento, por se tratar de métodos simples, rápidos e de baixos custos, e que pode contribuir com as ações de identificação e prevenção dos EAM³⁷.

Os estudos que utilizaram o método direto para rastrear EAM tiveram um número médio menor de códigos da CID selecionados em comparação com os que usaram o método misto, e consequentemente obtiveram uma prevalência menor nas suas medidas de resultados. Esse resultado também foi identificado no estudo de Hohl *et al.*, onde os pesquisadores concluíram que a variabilidade das definições dos eventos de interesse utilizadas, juntamente com diferentes métodos para identificar os códigos rastreadores, geram conjuntos de códigos menores ou incompletos, o que reduz a capacidade de identificar casos suspeitos e aumentam a heterogeneidade dos resultados de prevalência dos eventos⁸. Um desses problemas relatados pôde ser identificado durante a avaliação da qualidade dos estudos, visto que uma parte dos estudos, os autores não relataram suficientemente ou não estava claro o método de seleção dos códigos⁸.

Consequente a isso, foi verificado que não existe consenso entre os pesquisadores de saúde sobre quais os códigos da CID que identificam os eventos adversos de maneira confiável, o que leva a uma variabilidade substancial nos procedimentos

usados para sua identificação e validação. Esse resultado também foi demonstrado no estudo conduzido por Hohl *et al.*⁸. Diante disso, na nossa revisão, apenas cinco (15,1%) estudos estimaram a sensibilidade/especificidade do seu conjunto de códigos CIDs. Por isso, a falta de validação desses códigos dificulta a compreensão do impacto do seu uso em Farmacovigilância, e aponta a necessidade de se avançar nessa temática⁵¹.

Existem, no mínimo, três formas de codificação de EAM com o uso da CID: identificar o medicamento que causou um EAM usando "códigos de causa externa da lesão"; identificar o diagnóstico da doença causada pelo medicamento, usando "códigos de manifestação da doença" ou associar esses dois códigos: "códigos de causa externa da lesão" e "códigos de manifestação da doença" indicando a lesão e o diagnóstico do paciente, respectivamente⁸.

O desconhecimento das múltiplas maneiras pelas quais os EAM podem ser codificados também pode comprometer a validade e completude da seleção de códigos ou contribuir com a baixa comparabilidade entre os estudos devido às divergências nas estimativas dos diversos autores⁸. Nessa revisão foi possível identificar diferentes métodos de seleção de códigos utilizados pelos autores e, com isso, uma diversidade tanto no número de códigos, quanto nas suas especificações.

Na análise de concordância se verificou que 41,2% dos códigos da CID foram classificados como "baixa concordância", mesmo possuindo na sua descrição termos que claramente se relacionam ao uso de medicamentos, tais como "induzido por drogas" ou "devido a medicamentos", como exemplos, os códigos dos agrupamentos X42, X44, X61 referentes a envenenamento (intoxicação) acidental e I95.2 (hipotensão devida a drogas). Da mesma forma, os códigos relativos às manifestações de doenças, conhecidas como EAM graves, como eritema polimorfo [(síndromes de Lyell (L51.2) e de Stevens-Johnson (L51.1)] foram frequentemente omitidos em estudos sobre RAM. Portanto, esses resultados merecem melhores detalhamentos em estudos futuros.

Uma hipótese que podem explicar a ausência dos códigos relacionados à intoxicação se deva ao fato de que esse evento não é relevante em uma perspectiva das ações de farmacovigilância tradicional, que tem o foco principal em identificar RAM e erros de medicação, deixando de fora outros eventos adversos que também estão relacionados ao uso de medicamentos⁷, bem como as limitações

Quadro 5 Códigos da CID-10 identificado nos estudos e classificados segundo o grau de concordância entre os autores.

Natureza dos EAM		Códigos e seus respectivos grau de concordância entre os autores			
		0- Concordância Insuficiente	1-Baixa concordância	2- Média concordância	3- Alta concordância
RAM	RAM- Manifestação de Doenças (n=491)	Z03.6, D50.0, D61.9, D62, D65, D68.4, D68.8, D68.9, D69, D69.0, D69.2, D69.5, D69.6, D69.9, D74.8, E10.0-E10.9, E11.0-E11.9, E12.0-E12.9, E13.0-E13.9, E14.0-E14.9, E22.1, E28.0, E28.1, E29.1, E61, E86, E87, E87.0-E87.8, F12.2-F12.5, F12.7-F12.9, G21.2, G25.0, G25.3, G25.8, G40.5, G43, G43.0-G43.3, G43.9, G70.0, G92, G93.7, G95.8, H11.3, H18.0, H21.0, H31.3, H35.3, H35.6, H43.1, H53, H53.0, H53.1, H53.2, H53.3, H53.4, H53.5, H53.6, H53.8, H53.9, H92.2, I15.8, I15.9, I26.0, I26.9, I31.2, I44, I44.0-I44.7, I45, I45.8, I46.1, I47.2, I49, I49.0, I60, I61, I61.0-I61.9, I62, I80, I80.0-I80.3, I80.8, I80.9, I85.0, I95, I95.0, I95.1, I95.8, I95.9, J38.5, J45.0, J45.1, J45.8, J46, J80, J81, K03.2, K10.2, K22.1, K25, K25.0-K25.7, K25.9, K26, K26.0-K26.7, K26.9, K27, K27.0-K27.7, K27.9, K28, K28.0-K28.7, K28.9, K29.0, K52.1, K52.8, K52.9, K62.5, K66.1, K72.0, K72.9, K76.7, K85, K86, K92.0, K92.1, K92.2, L20, L20.0, L20.8, L20.9, L21, L21.0-L21.9, L26, L27, L28, L28.0-L28.2, L29, L29.0-L29.9, L30, L30.0-L30.9, L50.0, L51, L51.0, L51.8, L51.9, L52, L56.2, L65, L65.0, L68.0, L68.1, L71.0, L93, M25.0, M31.0, M62.8, M83.4, N17, N17.0, N17.1, N17.2, N17.8, N17.9, N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19, N42.1, N62, N83.6, N83.7, N85.7, N89.7, N92.1-N92.4, N92.6, N93, N95.0, N95.3, N99.0, O26.6, O29.3, O68, O74.2, O74.3, O74.5, O74.6, O74.8, O74.9, O89, O89.0-O89.5, S06.4-S06.6, S06.8, Q73.1, F05, F05.0-F05.9, F16, F16.2-F16.9, F52, F52.0-F52.9, A80.0	A04.7, D52.1, D64.2, D68.3, D70, E03.2, E06.4, E15, E16.0, E23.1, E24.2, E66.1, F11, F11.2-F11.9, F13, F13.2-F13.9, F15, F15.2-F15.9, F19, F19.2-F19.9, G04.0, G44.4, G71.1, H26.3, H40.6, H91.0, I42.7, I95.2, K71, K71.1, K71.3-K71.6, K71.8, K71.9, K85.3, L10.5, L23.3, L24.4, L25.1, L27.8, L27.9, L43.2, L51.1, L51.2, L56.0, L64.0, M02.2, M34.2, M80.4, M81.4, M83.5, M87.1, N14, N14.0, N14.3, N14.4, O35.5, O74.4, P04.0, P04.1, P04.4, P58.4, P93, P96.1, P96.2, Q86.1, Q86.2	D59.0, D59.2, D61.1, E27.3, G21.0, G21.1, G24.0, G25.1, G25.4, G25.6, G62.0, G72.0-J70.4, K71.0, K71.2, K71.7, L27.0, L27.1, L56.1, M10.2, M32.0, N14.1, N14.2, T88.7	-
	RAM-Sinais e Sintomas (n=53)	R00.1, R04.0, R04.1, R04.8, R04.9, R06.0, R06.8, R11, R17, R20, R20.0-R20.8, R21, R23, R23.0-R23.8, R31, R34, R40.0-R40.2, R41.0-R41.8, R42, R44, R44.0-R44.3, R44.8, R51, R55, R58, R73.9, R74.0, R78.1, R78.3, R78.4, R78.5, R78.6, R78.8, R82.5	-	-	-
	RAM-Causas Externas (n=195)	-	-	-	Y40-Y59.9
	Subtotal (n=722) / (% concordância)	403 / (8,3%)	98 / (41,7%)	26 / (62,5)	195 / (96,2%)
Abuso (n=7)		F12.1, F16.1	F11.1, F13.1, F15.1, F19.1, F55	-	-
Total de códigos / (%concordância)		2 / (10,4%)	5 / (41,7%)	0 / (0,0%)	0 / (0,0%)
Outros EA NCOP (n=22)		T80, T80.0, T81.0, T81.1, T78, T78.8, T78.9, T78.2, T78.3, T78.4	T80.1, T80.2, T80.5, T80.6, T80.8, T80.9, T88.0-T88.2, T88.5	T88.3, T88.6	-

Continua...

...Continuação

Total de códigos / (%concordância)	10 / (15,2%)	10 / (39,1%)	2 / (71,7%)	0 / (0,0%)
Erro (n=11)	Y63.1, Y63.6, Y63.8, Y63.9, Y64.1, Y64.8, Y64.9, Y65.1	Y63.0, Y64.0, Y65.0	-	-
Subtotal / (% concordância)	8 / (14,3%)	3 / (23,8%)	0 / (0,0%)	0 / (0,0%)
Intoxicações (n=332)	F12.0, F16.0	F11.0, F15.0, T40, T40.6, T40.7, T40.9, T96, X42, X42.0-X42.9, X44, X44.0-X44.9, X49.9, X61, X61.0-X61.9, X62, X62.0-X62.9, X64, X64.0-X64.9, X85, X85.0-X85.9, Y10, Y10.0-Y10.9, Y11, Y11.0-Y11.9, Y12, Y12.0-Y12.9, Y13, Y13.0-Y13.9, Y14, Y14.0-Y14.9	F13.0, F19.0, T36, T36.0-T36.9, T37, T37.0-T37.9, T38, T38.0-T38.9, T39, T39.0-T39.9, T40.2-T40.4, T41, T41.0-T41.5, T42, T42.0-T42.8, T43, T43.0-T43.9, T44, T44.0-T44.9, T45, T45.0-T45.9, T46, T46.0-T46.9, T47, T47.0-T47.9, T48, T48.0-T48.7, T49, T49.0-T49.9, T50, T50.0-T50.9, X40, X40.0-X40.9, X41, X41.0-X41.9, X43, X43.0-X43.9, X60, X60.0-X60.9, X63, X63.0-X63.9	-
Subtotal / (% concordância)	2 / (12,5%)	129 / (40,9%)	201 / (64,0%)	0 / (0,0%)
História pessoal de alergias a drogas (n=11)	Z88-Z88.9	-	-	-
Subtotal / (% concordância)	11 / (8,7%)	0 / (0,0%)	0 / (0,0%)	0 / (0,0%)
Total de códigos (n=1.105) / (% concordância)	436 / (8,3%)	245 / (40,9%)	229 / (64,0%)	195 / (96,2%)

* Mediana da Concordância para o agrupamento dos Códigos

inerentes à própria definição operacional dos EAM, que segundo Hohl *et al.* essa ausência de consenso no conceito é um dos fatores que podem prejudicar a seleção, sugerindo assim uma necessidade de harmonização no conceito de EAM⁸.

Por fim, os códigos com alta concordância foram todos do agrupamento Y40-Y59, representando um grande consenso entre os autores, talvez, devido à descrição do agrupamento ser a que mais se aproxima da definição de RAM adotada pela OMS, o que facilita a recomendação para usar esses códigos⁵².

Esse estudo não teve o propósito de determinar quais os códigos da CID devem ser utilizados nos estudos de farmacovigilância, mas sistematizar o conhecimento

e mostrar a diversidade dos códigos da CID que são utilizados na literatura como rastreadores de EAM, apontando dentre eles, quais os mais concordantes entre os autores. No entanto, serão necessárias abordagens futuras para a busca de consenso desses códigos, para permitir comparações entre diferentes locais e análises de tendências temporais que apoiem a tomada de decisão em farmacovigilância.

As reflexões presentes nesse estudo podem ser importantes nesse momento de fortalecimento da cultura de segurança ao paciente em todo o mundo, juntamente com o acesso digital das informações, consequência da difusão dos registros eletrônicos e de sistemas de informação detalhados e robustos relativos à saúde dos pacientes. Esse cenário amplia

as possibilidades de uso dos códigos da CID como rastreadores de EAM a fim de complementar os sistemas de notificação espontânea existentes, reduzindo assim a subnotificação dos EAM^{33,51}.

Apesar do método de rastreabilidade de EAM com códigos da CID ser viável, rápida e eficiente, o uso desse método não está isento de limitações e os resultados devem ser interpretados com cautela, pois os diagnósticos contidos nos sistemas hospitalares podem ser imprecisos^{26,51}, visto que esses registros têm a finalidade de atender às demandas administrativas-financeiras, podendo distorcer informações para outros usos⁴⁵. Cautela também deve ser tomada ao utilizar esses códigos sugeridos por publicações internacionais, pois é comum ocorrerem adaptações locais nos agrupamentos de CID, introduzindo variabilidade adicional na codificação e dificultando a sua interpretação em outros contextos⁸.

Acrescenta-se ainda as limitações próprias dos estudos primários. O viés de seleção pode ter sido derivado das estratégias de busca e critérios de inclusões e exclusões dos artigos selecionados. Finalmente, as variadas definições de EAM utilizadas nos estudos primários, ausência de detalhamento de métodos na seleção de códigos de alguns estudos primários podem ter permitido a inclusão de artigos nos quais os autores apenas replicaram os códigos usados por outros autores ferindo, assim, o princípio da aleatoriedade exigido na análise estatística adotada (ensaios de Bernoulli). Vale lembrar que, atualmente está sendo realizada a transição da CID-10 para a CID-11, versão essa que será totalmente eletrônica e com significativas melhorias, o que poderá superar algumas limitações presentes no uso da CID-10.

CONCLUSÃO

A síntese dos códigos rastreadores de EAM aqui identificada com seus respectivos níveis de concordâncias, representa um método simples e eficiente para captação de EAM em grandes bancos de dados em saúde, contribuindo para que novos pesquisadores identifiquem e formem seus agrupamentos com códigos mais adequados para os seus objetivos, atendendo a diferentes propósitos tanto da pesquisa em saúde, como na contribuição da redução da subnotificação desses

eventos nos tradicionais sistemas de notificações de farmacovigilância.

REFERÊNCIAS

1. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Curtain CM, Bereznicki LR. Prospective identification versus administrative coding of adverse drug reaction-related hospitalizations in the elderly: A comparative analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(11):1281-5.
2. Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, et al. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: Analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol*. 2007;7:23.
3. Choonara I. Educational Paper: Aspects of clinical pharmacology in children- pharmacovigilance and safety. *Eur J Pediatr*. 2013;172(5):577-80.
4. Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: An analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:1-9.
5. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *Jama*. 2003;279(15):1200.
6. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as américas. Vol. 1, Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. 2011. 85 p.
7. Durrieu G, Batz A, Rousseau V, Bondon-Guitton E, Petiot D, Montastruc JL. Use of administrative hospital database to identify adverse drug reactions in a Pediatric University Hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(12):1519-26.
8. Hohl CM, Karpov A, Reddekopp L, Stausberg J. ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data: A systematic review. *J Am Med Informatics Assoc*. 2014;21(3):547-57.
9. Rozenfeld S. Agravos provocados por medicamentos em hospitais do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Saude Publica*. 2007;41(1):108-15.
10. Mota DM, Melo JRR, de Freitas DRC, Machado M, Freitas DRC de, Machado M. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: Retrato de uma década. *Cienc e Saude Coletiva* [Internet]. 2012;17(1):61-70. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232012000100009&lng=pt&tlng=pt
11. Martins AC, Giordani FF, Guaraldo L, Tognoni G, Rozenfeld S. Adverse drug events identified in hospitalized patients in Brazil by international classification of diseases (ICD-10) code listings. *Cad Saude Publica*. 2018 Nov;34(12):1-13.

12. PROSPERO [Internet]. [cited 2020 Nov 24]. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>
13. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ* [Internet]. 2015;349(January):1–25. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g7647>
14. Stone PW. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. *Appl Nurs Res*. 2002;15(3):197–8.
15. Dupli Find - Find & remove duplicate lines in text files, Excel & Word documents. [Internet]. [cited 2020 Nov 24]. Available from: <https://www.rlvision.com/dupli/about.php>
16. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciências, Tecnologia e Insumos estratégicos D de C e T. Diretrizes metodológicas: Elaboração de 24 revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. 1a Edição. Vol. 66. Brasília-DF; 2014. 132p.
17. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1a edição. Brasília-DF; 2014. 71 p.
18. Higgins JPT, Altman DG SJ. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. Higgins JPT, Altman DG SJ, editor. Vol. 37, Higgins JPT, Churchill R, Chandler J, Cumpston MS (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.2.0 (updated June 2017), Cochrane, 2017. Available from www.training.cochrane.org/handbook. 2017. 73 p.
19. Loney P, Chambers LW. Critical Appraisal of the Health Research Literature: Prevalence or Incidence of a Health Problem. *Chronic Dis Can*. 2009;(1):1.
20. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling The False Discovery Rate: A Practical and powerfull approach to multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B* [Internet]. 1995;57(1):289–300. Available from: <https://www.jstor.org/stable/2346101>
21. R Development Core Team. R Core Team (2019) R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Austria; 2019. Available from: <http://www.r-project.org/index.html>
22. Du W, Pearson SA, Buckley NA, Day C, Banks E. Diagnosis-based and external cause-based criteria to identify adverse drug reactions in hospital ICD-coded data: Application to an Australian population-based study. *Public Heal Res Pract*. 2017;27(2):1–6.
23. McKay AJ, Newson RB, Soljak M, Riboli E, Car J, Majeed A. Are primary care factors associated with hospital episodes for adverse drug reactions? A national observational study. *BMJ Open*. 2015;5(12).
24. Reynolds M, Hickson M, Jacklin A, Franklin BD. A descriptive exploratory study of how admissions caused by medication-related harm are documented within inpatients' medical records. *BMC Health Serv Res*. 2014;14(1).
25. Amelung S, Meid AD, Nafe M, Thalheimer M, Hoppe-Tichy T, Haefeli WE, et al. Association of preventable adverse drug events with inpatients' length of stay—A propensity-matched cohort study. *Int J Clin Pract*. 2017;71(10):1–9.
26. Cox AR, Anton C, Goh CHF, Easter M, Langford NJ, Ferner RE. Adverse drug reactions in patients admitted to hospital identified by discharge ICD-10 codes and by spontaneous reports. *Br J Clin Pharmacol Suppl*. 2001;52(3):337–9. 25
27. Waller P, Shaw M, Ho D, Shakir S, Ebrahim S. Hospital admissions for "drug-induced" disorders in England: A study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(2):213–9.
28. Lugardon S, Desboeuf K, Fernet P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Using a capture-recapture method to assess the frequency of adverse drug reactions in a French university hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(2):225–31.
29. Hauck K, Zhao X. How Dangerous is a Day in Hospital? A Model of Adverse Events and Length of Stay for Medical Inpatients. *Med Care*. 2011;49(12):1068–75.
30. Osmont MN, Cuggia M, Polard E, Riou C, Balusson F, Oger E. Use of the PMSI for the detection of adverse drug reactions. *Therapie*. 2013;68(4):285–95.
31. Malpass A. A classification for adverse drug events. *J Qual Clin Pract*. 1999;19(1):23–6.
32. Parikh S, Christensen D, Stuchbery P, Peterson J, Hutchinson A, Jackson T. Exploring in-hospital adverse drug events using ICD-10 codes. *Aust Heal Rev*. 2014;38(4):454–60.
33. Stacey S, Coombes I, Wainwright C, Klee B, Miller H, Whitfield K. Characteristics of adverse medication events in a children's hospital. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(12):966–71.
34. Burgess CL, Holman CDAJ, Satti AG. Adverse drug reactions in older Australians, 1981-2002. *Med J Aust*. 2005;182(6):267–70.
35. Zhang M, Holman CDAJ, Preen DB, Brameld K. Repeat adverse drug reactions causing hospitalization in older Australians: A population-based longitudinal study 1980-2003. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):163–70.
36. Hodgkinson MR, Dirnbauer NJ, Larmour I. Identification of adverse drug reactions using the ICD-10 Australian Modification Clinical Coding Surveillance. *J Pharm Pract Res*. 2009;39(1):19–23.
37. Hohl CM, Kuramoto L, Yu E, Rogula B, Stausberg J, Sobolev B. Evaluating adverse drug event reporting in administrative data from emergency departments: A validation study. *BMC Health Serv Res*. 2013;13(1).
38. Nordstrom DLDL, Yokoi-Shelton MLML, Zosel A. Using multiple cause-of-death data to improve surveillance

- of drug-related mortality. *J Public Heal Manag Pract.* 2013;19(5):402–11.
39. Ackroyd-Stolarz S, Bowles SK, Giffin L. Validating administrative data for the detection of adverse events in older hospitalized patients. *Drug Healthc Patient Saf.* 2014;6(1):101–7.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Unintentional and undetermined poisoning deaths--11 states, 1990-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53(11):233–8.
41. Jones. CM, Mack KA, Paulozzi LJ. Pharmaceutical Overdose Deaths, United States, 2010- Reseach Letter. *JAMA.* 2013;309(7).
42. Hedegaard H, Miniño AM, Warner M. NCHS Data Brief. Drug Overdose Deaths in the United States, 1999–2017. NCHS Data Brief, no 239 [Internet]. 2018;(329):8. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db329_tables-508.pdf#3.
43. Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, May DW. Décès suite aux effets indésirables rapportés aux États Unis en utilisant les statistiques de l'état civil entre 1999-2006. *Ann Pharmacother.* 2012;46(2):169–75.
44. Mota DM, Vigo Á, Kuchenbecker R de S. Recomendação de códigos da CID-10 para vigilância de reações adversas e intoxicações a medicamentos. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2018;23(9):3041–54. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232018000903041&lng=pt&tlng=pt
45. Lessa M de A, Bochner R. Análise das internações hospitalares de crianças menores de um ano relacionadas a intoxicações e efeitos adversos de medicamentos no Brasil. *Rev Bras Epidemiol.* 2008;11(4):660–74.
46. Santos GAS, Boing AC. Hospitalizations and deaths from drug poisoning and adverse reactions in Brazil: An analysis from 2000 to 2014. *Cad Saude Publica.* 2018;34(6):1–14.
47. Ock M, Kim HJHJ, Jeon B, Kim Y-J, Ryu HMHM, Lee M-SM-S. Identifying Adverse Events Using International Classification of Diseases, Tenth Revision Y Codes in Korea: A Cross-sectional Study. *J Prev Med Public Health.* 2018 Jan;51(1):15–22.
48. Necchi A, Nicolai N, Mariani L, Raggi D, Farè E, Giannatempo P, et al. Modified cisplatin, etoposide, and ifosfamide (PEI) salvage therapy for male germ cell tumors: Long-term efficacy and safety outcomes. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2887–92.
49. Zhao J, Henriksson A, Asker L, Boström H. Predictive modeling of structured electronic health records for adverse drug event detection. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet]. 2015;15(4):S1. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1472-6947/15/S4/S1>
50. Stausberg J, Hasford J. Identification of Adverse Drug Events. *Dtsch Aerzteblatt Online.* 2010;107(3):23–9.
51. Jackson TJ, Michel JL, Roberts RF, Jorm CM, Wakefield JG. A classification of hospital-acquired diagnoses for use with routine hospital data. *Med J Aust.* 2009;191(10):544–8.

Contribuições específicas no artigo

JRRM: Concepção do estudo, planejamento e seleção dos artigos, extração e análise dos dados, interpretação dos resultados e redação da versão inicial do manuscrito.

ECD: Colaborou na concepção do estudo, análise dos dados e interpretação dos resultados, revisão e aprovação da versão final do manuscrito

EVF: Colaborou na seleção do artigo, extração de dados, revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

EGP: Análise estatística do estudo, revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

SMF: Análise estatística do estudo, revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

PSDA: Revisão crítica em várias etapas da elaboração do manuscrito, revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

Papel do patrocinador

Este estudo não recebeu nenhum financiamento.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse na pesquisa.

Autor Correspondente:

José Romério Rabelo Melo

romerio.pgcf@gmail.com

Editor:

Prof. Dr. Felipe Villela Gomes

Recebido: 06/12/2020

Aprovado: 10/02/2021
