

MORBILIDADE EVITÁVEL RELACIONADA COM MEDICAMENTOS

Validação de Indicadores para Cuidados Primários em Portugal

MARA PEREIRA GUERREIRO, JUDITH A. CANTRILL, ANA PAULA MARTINS

School of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. University of Manchester. United Kingdom. Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia (CEFAR). Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal

RESUMO

Os indicadores de morbilidade evitável relacionada com medicamentos (MERM) constituem medidas operacionais de gestão do risco terapêutico. Estes indicadores clínicos, que englobam um elevado número de fármacos, incorporam medidas de processo e de resultado no mesmo instrumento. Foram desenvolvidos nos Estados Unidos da América (EUA) e validados para utilização em cuidados primários nos EUA, Reino Unido (RU) e Canadá. Este estudo, que faz parte de um programa de investigação, tem como objectivo validar um conjunto de indicadores de MERM para doentes adultos em cuidados primários em Portugal.

A validade de face de 61 indicadores com origem nos EUA e RU e previamente traduzidos para português foi preliminarmente determinada através de um questionário postal, utilizando uma amostra não probabilística de quatro farmacêuticos portugueses com diferentes experiências profissionais. A validade de conteúdo foi preliminarmente determinada através do cruzamento da definição de cada um dos indicadores com fontes de informação de medicamentos consideradas padrão em Portugal. Seguidamente a validade de face e de conteúdo destes indicadores foi formalmente estabelecida por um painel de 37 peritos (20 farmacêuticos comunitários e 17 clínicos gerais) através de um método Delphi em duas rondas. Os dados foram analisados utilizando o software SPSS, versão 11.5.

Na validação preliminar de face foram eliminados 19 indicadores. Fizeram-se modificações ao conteúdo de oito dos restantes 42 indicadores, essencialmente relacionadas com diferenças na comercialização e padrões de monitorização de medicamentos entre Portugal e os EUA/RU. O painel Delphi aprovou por consenso 35 indicadores de morbilidade evitável relacionada com medicamentos para adultos em cuidados primários em Portugal.

INTRODUÇÃO

A morbidade relacionada com medicamentos¹, entendida como um resultado adverso relacionado com problemas de efectividade, segurança ou falta de terapêutica medicamentosa necessária, é um problema comum em cuidados primários, originando idas a consultas de medicina geral e familiar, às urgências hospitalares e, em situações mais graves, admissões hospitalares². Apesar do fenómeno não ser novo, tem havido um crescente reconhecimento de que este dano iatrogénico pode ser evitado. A literatura evidencia de forma consistente que até mais de metade dos casos de morbidade relacionada com os medicamentos são evitáveis; os dados sugerem que os casos mais graves têm maior probabilidade de poderem ser prevenidos². Uma meta-análise de estudos observacionais publicada recentemente³ indicou que a prevalência de admissões hospitalares devido a morbidade **evitável** relacionada com medicamentos (MERM) pode ser comparável, em países industrializados, às hospitalizações por cancro e enfarte do miocárdio.

Apesar do impacto da MERM para os doentes e para a sociedade poder ser similar ao de patologias ditas epidémicas, nomeadamente em termos de custos, as suas causas não são essencialmente de natureza clínica, mas sim organizacional. A MERM resulta frequentemente de falhas dos sistemas⁴, como processos de prestação de cuidados de saúde mal concebidos e deficiente comunicação entre os vários intervenientes, e não da toxicidade intrínseca dos medicamentos ou de reacções idiossincráticas dos doentes. As estratégias para combater a MERM baseadas na *teoria dos sistemas* têm potencial para reduzir o sofrimento humano, melhorar os resultados clínicos e diminuir o desperdício económico.

Em países como os EUA⁵ e o RU⁶ os Governos têm proposto medidas ambiciosas e drásticas para diminuir os danos que os problemas organizacionais na prestação de cuidados de saúde podem causar aos doentes. Adicionalmente, o assunto está na agenda política da União Europeia, com a recentemente publicada *Luxembourg declaration on patient safety*.

Os indicadores de MERM constituem medidas operacionais de gestão do risco terapêutico, uma vez que identificam processos de cuidados de saúde preditores de um resultado clínico negativo potencialmente evitável. O desenvolvimento destes indicadores clínicos, baseados na definição de morbidade evitável relacionada com medicamentos de Hepler e Strand⁷, iniciou-se no final dos anos 90, nos EUA⁸, na sequência de uma revisão sistemática da literatura combinada com a opinião de peritos. A

investigação sobre estes indicadores prosseguiu em centros americanos⁹, ingleses¹⁰⁻¹³ e canadianos^{14,15}, não só no que se refere à sua validação mas também ao seu uso.

A utilização dos indicadores de MERM em cuidados primários de saúde em Portugal pode contribuir para otimizar o processo de uso dos medicamentos, evitando impactos negativos desnecessários, principalmente se for adoptada uma abordagem baseada na *teoria dos sistemas*. A validade de face e de conteúdo são pré-requisitos mínimos para o uso de um instrumento de medição de um atributo subjectivo¹⁶. Este estudo, que faz parte de um programa de investigação, tem como finalidade determinar a validade de face e de conteúdo dos indicadores de morbidade evitável para doentes adultos tratados em cuidados primários em Portugal.

MÉTODOS

Validação preliminar

O ponto de partida deste estudo foi um conjunto de 61 indicadores com origem nos EUA⁸ (n=18) e no Reino Unido^{10,11} (n=43), apresentados em detalhe no anexo 1. Previamente foi realizada a tradução dos indicadores de MERM para português, que se encontra descrita em detalhe na literatura¹⁷.

A relevância de cada um dos indicadores de MERM para os cuidados primários de saúde em Portugal foi definida, através de um questionário previamente pilotado, por um painel de farmacêuticos escolhido de acordo com a sua experiência e conhecimento no domínio *morbidade evitável relacionada com medicamentos*. O painel foi constituído por dois farmacêuticos comunitários, um farmacêutico de um centro de informação de medicamentos com experiência clínica, e um farmacêutico de um Centro de Farmacovigilância. Foi pedido aos farmacêuticos que pontuassem, com uma escala de três pontos (relevante, irrelevante, incerto), a relevância de cada um dos indicadores para cuidados primários de saúde. No questionário existia, igualmente, uma secção para comentários. A existência de consenso foi utilizada para aceitar ou rejeitar indicadores; definiu-se *a priori* a existência de consenso quando pelo menos 75% dos peritos considerassem o indicador, respectivamente, relevante ou irrelevante. O não cumprimento deste critério significava que o indicador não tinha obtido consenso. Apenas os indicadores considerados relevantes por consenso foram alvo de investigação em fases posteriores do estudo.

A validade de conteúdo preliminar dos indicadores de MERM foi estabelecida através do cruzamento da definição de cada indicador com fontes de informação sobre

medicamentos consideradas padrão em Portugal. Foi utilizado o *Prontuário Terapêutico*, na edição actualizada à data¹⁸. Foram consultados os Resumos das Características do Medicamento (RCM), nas suas versões mais recentes à data, sempre que a informação relativa à definição de MERM não constava do *Prontuário Terapêutico*.

A validação preliminar teve lugar entre Março e Setembro 2004.

Validação formal

O método Delphi foi escolhido para a validação formal de face e de conteúdo dos indicadores. Este método é utilizado para tomar decisões ou chegar a conclusões em áreas onde existe evidência insuficiente ou contraditória, recorrendo a um grupo de peritos^{19,20}. Realiza-se através de questionários postais sequenciais, em que cada perito responde individualmente à informação que lhe é exposta, depois de tratamento prévio pelo investigador. O método Delphi tem sido utilizado com sucesso para combinar evidência e a opinião de peritos no desenvolvimento de indicadores clínicos²¹ e na validação de indicadores de MERM^{8,10,11,14}.

O painel Delphi foi constituído por farmacêuticos comunitários e médicos de família. Definiu-se como perito um farmacêutico ou um médico de família com conhecimento e experiência clínica aprofundados sobre farmacoterapia em cuidados primários de saúde. Foi decidido integrar-se 20 indivíduos de cada um dos sub-grupos de peritos referidos. Os peritos farmacêuticos foram seleccionados através de critérios de inclusão estabelecidos com base na sua credenciação profissional. Estes critérios foram aplicados a uma lista de farmacêuticos retirada dos ficheiros da Associação Nacional das Farmácias (ANF). Os peritos médicos foram identificados através de dirigentes das associações profissionais e/ou por contactos personalizados.

O questionário para a primeira ronda foi desenvolvido e pilotado utilizando cada indicador de MERM a validar como uma questão. Foram integrados, neste fase, dois indicadores de fiabilidade; um destes não fazia parte dos indicadores a validar, e foi desenhado para não representar MERM, o outro era um indicador repetido. Baseado na definição de MERM fornecida (Quadro I) foi pedido aos membros do painel que classificassem cada um dos indicadores utilizando uma escala de sete pontos, que variava entre 1- *É definitivamente MERM* a 7- *Não é definitivamente MERM* (Quadro II). No questionário existia ainda um espaço para comentários em cada uma das questões.

A definição de consenso e do número de rondas (duas) foi estabelecida antes de se iniciar o exercício da seguinte forma:

Quadro I – Definição de MERM⁷

Resultado adverso **previsível**, antecedido por um problema relacionado com um medicamento **reconhecível**, com causa provável relacionada com o uso de medicamento(s) que é razoavelmente **identificável** e razoavelmente **controlável**.

Quadro II - Extracto das instruções aos membros do painel

Para ajudá-lo(a) a avaliar se os indicadores apresentados neste questionário descrevem uma situação de morbidade evitável relacionada com medicamentos apresentamos-lhe quatro questões. Leia cada um dos indicadores (resultado + padrão de cuidados de saúde) e pense na sua resposta às seguintes quatro questões:

1. Deveriam os profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos, etc) ser capazes de **reconhecer** problemas significativos neste padrão de cuidados de saúde para a maioria dos adultos?
2. Deveriam os profissionais de saúde ser capazes de **prever** a **possibilidade** do resultado para a maioria dos adultos, se os problemas não fossem resolvidos?
3. Deveriam os profissionais de saúde ser capazes de **identificar** a forma de alterar o padrão de cuidados de saúde de modo a prevenir o resultado?
4. Deveria a maior parte dos profissionais de saúde **de facto** **alterar** o padrão de cuidados de saúde?

Se considera que a resposta é sim às quatro questões o indicador descreve definitivamente morbidade evitável relacionada com medicamentos (MERM). No caso da sua opinião não ser tão definitiva dispõe de uma escala para responder de 1 (definitivamente MERM) a 7 (definitivamente não MERM).

- Existe consenso de que um indicador representa MERM se 75% ou mais do painel o classificar 1, 2 ou 3;
- Existe consenso de que um indicador não representa MERM se 75% ou mais do painel o classificar 5, 6 ou 7.
- Não é obtido consenso sempre que um indicador não cumpra um destes dois critérios.

Os questionários da primeira ronda foram analisados no ínterim. Na segunda fase, cada um dos peritos que completou a primeira ronda recebeu um questionário em que, para cada indicador, era indicada a distribuição das pontuações atribuídas pelo painel na escala de 1 a 7, a pontuação atribuída pelo perito em questão, e um sumário dos comentários. Com base nesta informação, foi solicitado aos peritos que reavaliassem cada um dos indicadores, podendo alterar as pontuações atribuídas na primeira ron-

da, se assim o entendessem. Os membros do painel que completaram as duas rondas receberam, no final, um relatório com os resultados obtidos. O Delphi decorreu em Outubro e Novembro de 2004.

Os dados foram analisados no software SPSS versão 11.5. As não respostas (*missing values*) foram excluídas da análise. A qualidade da informação introduzida na base de dados foi verificada por um elemento externo à equipa de investigação.

RESULTADOS

A figura 1 apresenta um sumário dos resultados relativos à validação dos indicadores.

Validação preliminar

Foram excluídos 19 indicadores de MERM; três foram considerados irrelevantes por consenso para cuidados primários em Portugal (28; 46; 48) e os restantes não obtiveram consenso (4; 5; 7; 13; 23; 31; 32; 34; 43; 44; 45; 49; 51; 52; 55; 61). Foram consultados 29 RCMs na validação preliminar de conteúdo dos 42 indicadores aprovados na fase anterior, tendo sido efectuadas alterações em oito indicadores de MERM, conforme descrito no Quadro III.

Validação formal

Participaram, no total, 54 peritos (46% de taxa de resposta); destes, 26 eram farmacêuticos comunitários e 28 eram clínicos gerais. Verificou-se erosão da amostra durante o ensaio. Dos 54 peritos que inicialmente concorda-

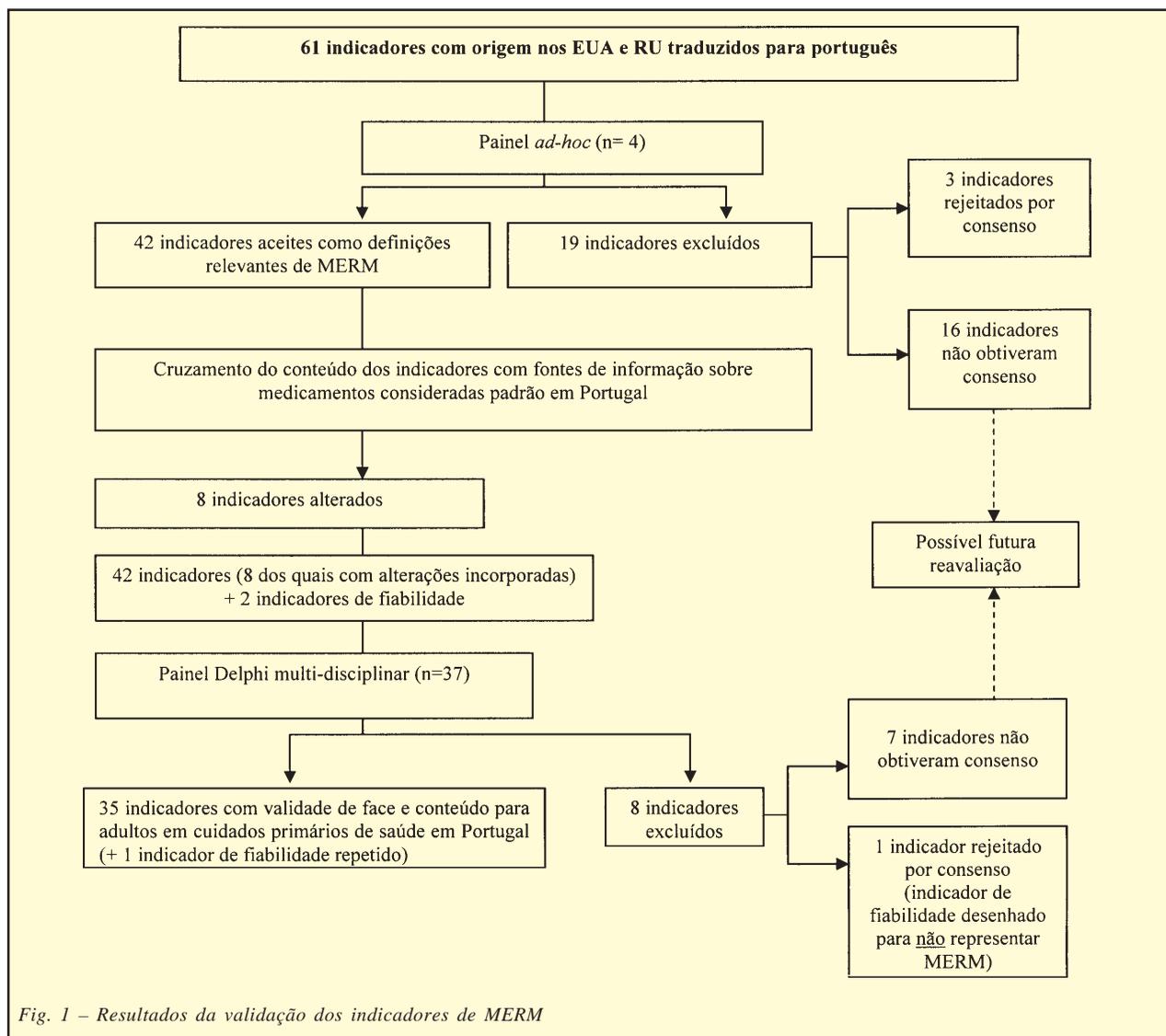


Fig. 1 – Resultados da validação dos indicadores de MERM

Quadro III - Alterações efectuadas na validação preliminar de conteúdo

Indicador	
Número	Alteração na definição
3	Adição de <i>não selectivo</i> antes de AINE
8	Modificação do processo de monitorização da varfarina de acordo com as orientações nacionais
16	Exclusão do nedocromil (não comercializado em Portugal)
21	Adição dos nomes comerciais das associações fixas de opióides analgésicos e paracetamol
37, 38	Substituição do carbimazol (não comercializado em Portugal) por tiamazol
54	Modificação do processo de monitorização da ticlopidina de acordo com as orientações nacionais
58	Exclusão da procainamida (não comercializada em Portugal)

ram em participar 41 completaram a primeira ronda, tendo sido 37 os que completaram a segunda ronda. A maioria dos peritos que completou a segunda ronda era do sexo feminino (n=24). Os membros do painel tinham, em média, 18 anos de prática profissional (média ano de graduação 1986 DP 9) e 36 horas semanais, em média, de contacto com doentes (DP 11).

Na primeira ronda 27 indicadores atingiram o nível pré-definido de consenso para representarem MERM; a segunda ronda levou à aprovação de 35 indicadores (anexo 2). No final do ensaio, o único indicador rejeitado por consenso foi o indicador de fiabilidade desenhado para **não** representar MERM. Os restantes indicadores (números 6, 9b, 27, 37, 56, 58 e 59 – anexo 1), não obtiveram consenso quanto a constituírem indicadores de MERM em adultos em cuidados primários de saúde. O indicador utilizado para testar a validade interna do exercício e a fadiga dos participantes (número 9b repetido) foi, globalmente, classificado de forma similar nas duas rondas do painel.

Os comentários dos participantes foram úteis para fornecer indicações das razões pelas quais os indicadores não obtiveram consenso. Para o indicador 6 (hipnótico-ansiolítico), alguns peritos evidenciaram o facto do resultado em saúde descrito (queda ou fractura) ser relevante apenas para a população idosa. No indicador relativo ao fármaco anti-tiroideo (número 9b), alguns membros do painel sugeriram que o resultado incluísse, simultaneamente, hipotiroidismo e o hipertiroidismo. Para o indicador 37 (prescrição de carbimazol), considerou-se que a contagem periódica de células brancas seria uma acção

mais adequada do que a prestação de informação ao doente, ainda que sugestões sobre a periodicidade da mesma não tenham sido identificadas; um perito questionou o benefício de avisar o doente sobre os efeitos secundários descritos: *Raro, não evitável; o aconselhamento pode levar ao não cumprimento da medicação*. Relativamente ao indicador 56 (bloqueador beta lipossolúvel) as reservas dos membros do painel parecem ter a ver com dúvidas sobre a causalidade entre o padrão de cuidados de saúde e o resultado adverso: *No diagnóstico diferencial da etiologia do agravamento da depressão, a toma do referido bloqueador beta é apenas uma das várias hipóteses...* Para o indicador 58 alguns membros do painel consideraram que a utilização de um anti-arrítmico poderia ser necessária na situação descrita, enquanto outros sugeriram que doentes com um processo de cuidados de saúde como o especificado no indicador deveriam ser acompanhados por um cardiologista. O principal comentário ao indicador 59 residiu no facto dos agentes anti-infecciosos em questão serem contra-indicados nas situações de insuficiência renal. Por outro lado, apesar dos vários indicadores referentes ao uso de AINEs terem sido aprovados por consenso, foram feitos múltiplos comentários contra a inclusão de AINEs tópicos na definição dos indicadores.

DISCUSSÃO

Este estudo corrobora a perspectiva defendida por vários autores^{22,23} de que os indicadores clínicos não podem ser simplesmente transferidos entre países, devido a diferenças a nível da cultura profissional, da organização dos cuidados de saúde e da própria prática clínica; no entanto indicadores desenvolvidos num país podem ser utilizados como um ponto de partida muito útil noutro país. É ainda importante sublinhar que o principal objectivo da aplicação de indicadores de MERM é o de identificar oportunidades de melhoria; o envolvimento de peritos a nível nacional pode melhorar a aceitabilidade do instrumento e facilitar o processo de mudança. Tal como salienta Campbell et al²¹, *os indicadores não fornecem respostas definitivas, mas revelam potenciais problemas que podem necessitar de resolução*.

É de realçar que, proporcionalmente, os indicadores provenientes dos EUA obtiveram menor nível de consenso do que os indicadores de origem anglo-saxónica, tanto na fase validação preliminar como formal. Tendo em consideração que os peritos participantes desconheciam a origem dos indicadores, este facto poderá traduzir as diferenças entre os sistemas de saúde português e norte-americano, relativamente a padrões de prescrição, utilização e

monitorização de medicamentos. Estes aspectos são, provavelmente, menos discordantes quando comparados Portugal e o RU.

Os peritos portugueses deram a sua aprovação a um maior número de indicadores de MERM do que os seus colegas britânicos, quando se consideram os mesmos níveis de consensos (82% de indicadores aprovados *versus* 45%¹⁰ e 59%¹¹). De maior relevo, no entanto, é o facto do indicador relativo ao hipnótico-ansiolítico, que foi uma das morbidades evitáveis relacionadas com medicamentos mais frequentemente detectadas na prática clínica inglesa¹³, não ter obtido consenso em Portugal, presumivelmente devido à falta de especificidade.

Um dos resultados inesperados deste ensaio foi a aprovação do indicador relacionado com a heparina intravenosa (IV) como sendo uma MERM relevante em cuidados primários de saúde, quando a heparina IV raramente é utilizada no ambulatório em Portugal. Este facto pode indicar que os peritos, na sua abordagem, não consideraram somente questões de prevalência de uso dos fármacos, mas possivelmente também a gravidade do resultado adverso em causa. O indicador 37, que descreve um processo de cuidados de saúde em que a falta de prestação de informação por parte do prescritor pode conduzir a morbilidade evitável, não obteve consenso. Contudo, o indicador de dispensa correspondente foi aprovado por consenso. A prestação de informação não se revelou uma intervenção consensual para evitar esta MERM no contexto da prescrição mas foi, aparentemente, considerada útil no contexto da dispensa, o que pode estar relacionado com a percepção de que a função principal do farmacêutico é o aconselhamento farmacoterapêutico. Os comentários dos membros do painel Delphi sobre os indicadores referentes ao uso de AINEs foram uma mais-valia para refinar (e conseqüentemente prosseguir a validação) destes indicadores. A opinião destes peritos, em conjunto com uma revisão adicional da evidência disponível, determinou a eliminação do termo *tópico* da versão portuguesa dos indicadores sobre AINEs.

As técnicas utilizadas neste estudo não permitem explorar as razões que determinaram a obtenção ou não de consenso. No entanto, os indicadores para os quais não foi obtido consenso podem ser reanalisados no futuro, pelo que tal não deve ser considerado como uma fragilidade do estudo. O método Delphi tem sido alvo de várias críticas metodológicas, no entanto muitas destas críticas podem ter origem na falta de rigor ao empregar esta técnica, e não no método em si²⁴. A dimensão da amostra foi determinada através de considerações pragmáticas, dado que se desconhece o número ideal de participantes num painel Delphi e os efeitos da dimensão da amostra são

diffíceis de quantificar^{19,20}. A composição da amostra pode ser criticada pela ausência de outras especialidades médicas que exercem em cuidados primários, para além de medicina geral e familiar. No entanto, o nosso objectivo foi o de envolver no processo de validação os profissionais de saúde que são responsáveis, na maior parte das vezes, pela prescrição/monitorização e dispensa/monitorização de medicamentos no ambulatório. Apesar deste estudo se ter pautado por rigorosos princípios, nomeadamente no que respeita à definição e selecção de peritos e à definição de consenso, devemos ter em linha de conta que as respostas obtidas por este método não devem ser consideradas como definitivas; um trabalho de validação posterior, com dados observados de morbilidade evitável relacionada com medicamentos, ajudará a estabelecer com maior robustez a validade dos indicadores de MERM.

CONCLUSÃO

De um conjunto inicial de 61 indicadores de MERM, com origem nos EUA e RU, 35 apresentaram validade de face e conteúdo para doentes adultos em cuidados primários de saúde em Portugal.

A exequibilidade e aceitabilidade da utilização destes indicadores em farmácia comunitária, como instrumento de suporte aos serviços de monitorização da terapêutica, são dimensões alvo de ensaio em estudos ulteriores deste programa de investigação.

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento é devido aos farmacêuticos e médicos que participaram neste estudo; sem a colaboração empenhada destes profissionais este trabalho não teria sido possível. Os autores agradecem à ANF o apoio financeiro, logístico e administrativo prestado.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCE LIST

- HEPLER CD, SEGAL R: Preventing medication errors and improving drug therapy outcomes. Boca Raton: CRC Press 2003
- GUERREIRO MP, CANTRILL JA, PISCO L, MARTINS AP: Considerations on preventable drug-related morbidity in primary care - Part I: Impact of preventable drug-related morbidity. *Rev Port Clin Ger* 2005; 21:269-279
- WINTERSTEIN AG, SAUER BC, HEPLER CD, POOLE C: Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1238-1248
- GUERREIRO MP, CANTRILL JA, PISCO L, MARTINS AP: Considerations on preventable drug-related morbidity in primary care - Part II: Strategies to reduce the risk of preventable drug-related morbidity. *Rev Port Clin Ger* 2005; 21:447-459

5. Institute of Medicine: Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Washington DC: National Academy of Sciences 2003
6. Department of Health: Building a safer NHS for patients - implementing an organisation with a memory. London: The Stationery Office 2001
7. HEPLER CD, STRAND LM: Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47:533-543
8. MACKINNON NJ: Risk assessment of preventable drug-related morbidity in older persons; doctoral dissertation, University of Florida (USA) 1999
9. FARRIS R: Explicit definitions to identify preventable drug-related morbidity in an elderly population and their use as an indicator of quality in the medication use system; doctoral dissertation, University of Florida (USA) 2001
10. MORRIS CJ, CANTRILL JA, HEPLER CD, NOYCE PR: Preventing drug-related morbidity - determining valid indicators. *Int J Qual Health Care* 2002;14:183-198
11. MORRIS CJ, CANTRILL JA: Preventing drug-related morbidity - The development of quality indicators. *J Clin Pharm Ther* 2003;28:295-305
12. MORRIS CJ, CANTRILL CA, BATES JR: How the use of preventable drug-related morbidity indicators can improve medicines management in primary care. *The Pharmaceutical Journal* 2003;271:682-686
13. MORRIS CJ, RODGERS S, HAMMERSLEY VS, AVERY AJ, CANTRILL JA: Indicators for preventable drug related morbidity: application in primary care. *Qual Saf Health Care* 2004;13:181-5
14. ROBERTSON HA, MACKINNON NJ: Development of a list of consensus-approved clinical indicators of preventable drug-related morbidity in older adults. *Clinical Ther* 2002;24:1595-1613
15. FLANAGAN PS, MACKINNON NJ, BOWLES SK, KIRKLAND SA: Validation of four clinical indicators of preventable drug-related morbidity. *Ann Pharmacother* 2004;38:20-24
16. STREINER DL, NORMAN GR: Health measurement scales: a practical guide to their development and use. Oxford University Press 2003
17. GUERREIRO M, CANTRILL J, MARTINS P: A method for international translation of preventable drug-related morbidity indicators in community pharmacy. *Abs Health Services Research and Pharmacy Practice Conference* (<http://www.hspp.org.uk/abstracts.html>) 2004
18. *Infarmed: Prontuário Terapêutico 4*. Santa Maria da Feira 2003
19. BLACK N, MURPHY M, LAMPING D et al: Consensus development methods: a review of best practice in creating clinical guidelines. *J Health Serv Res Policy* 1999;4:236-248
20. CANTRILL JA, SIBBALD B, BUETOW S: The Delphi and nominal group techniques in health services research. *Intern J Pharm Practice* 1996;4:67-74
21. CAMPBELL SM, BRASPENNING J, HUTCHINSON A, MARSHALL M: Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care. *Qual Saf Health Care* 2002; 11:358-364
22. MORRIS CJ, CANTRILL JA: Preventable Drug-Related Morbidity Indicators in the US and UK. *JMCP* 2002; 8:372-377
23. MARSHALL MN, SHEKELLE PG, MCGLYNN EA, CAMPBELL S, BROOK RH, ROLAND MO: Can health care quality indicators be transferred between countries? *Qual Safe Health Care* 2003;12:8-12
24. JONES J, HUNTER D: Qualitative Research: Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311:376-380

ANEXO 1 – Indicadores de MERM com origem nos EUA e RU sujeitos a validação para adultos em cuidados primários em Portugal

Appendix 1 – US and UK-derived PDRM indicators subjected to validation for adult patients in Portuguese primary care

Indicator 1

Outcome: Hyperkalaemia (potassium level ≥ 5.5 mmol / litre).

Pattern of care: Use of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor without monitoring the potassium level before starting therapy, within six weeks of commencement and at least annually thereafter.

Indicator 2

Outcome: Blood dyscrasias.

Pattern of care: Use of carbamazepine without a full blood count before therapy is initiated and periodically during treatment.

Indicator 3

Outcome: Dyspepsia or upper gastro-intestinal (GI) bleed or GI perforation or GI ulcer or anaemia.

Pattern of care: Use of an oral or topical non steroidal anti-inflammatory (NSAID) for one week or more in a patient with a history of peptic ulcers or GI bleeding.

Indicator 4

Outcome: Dyspepsia or upper GI bleed or GI perforation or GI ulcer or anaemia.

Pattern of care: Use of an oral corticosteroid for at least three months in a patient with a past medical history (PMH) or current diagnosis of peptic ulcers and / or GI bleeding.

Indicator 5

Outcome: GP practice or hospital contact due to congestive heart failure and / or heart block.

Pattern of care: Use of digoxin in a patient with congestive heart failure, with heart block or advanced bradycardia.

Indicator 6

Outcome: Fall or broken bone.

Pattern of care: Use of a long half-life hypnotic-anxiolytic.

Indicator 7

Outcome: Raised serum creatinine (creatinine level ≥ 150 micromol / litre).

Pattern of care: Use of an ACE inhibitor without monitoring the creatinine level before starting therapy, within six weeks of commencement and at least annually thereafter.

Indicator 8

Outcome: A *minor* or *major* haemorrhagic event.

Pattern of care: Use of warfarin without monitoring the international normalised ratio (INR) prior to initiation of therapy, on alternate days in the early days of treatment, then at longer intervals then at least every three months thereafter.

Indicator 9a

Outcome: GP practice or hospital contact due to hyperthyroidism.

Pattern of care: Use of a thyroid agent without monitoring the T₄ or thyroid stimulating hormone within six weeks of initiation of therapy and at least every 12 months thereafter.

Indicator 9b

Outcome: GP practice or hospital contact due to hyperthyroidism.

Pattern of care: Use of an antithyroid agent without monitoring the T₄ or thyroid stimulating hormone within six weeks of initiation of therapy and at least every 12 months thereafter.

Indicator 10

Outcome: A *minor* or *major* haemorrhagic event.

Pattern of care: Concurrent use of warfarin and an oral / topical NSAID without monitoring the INR within 10 days.

Indicator 11

Outcome: A *minor* or *major* haemorrhagic event.

Pattern of care: Concurrent use of warfarin and an antibiotic without monitoring the INR within five days.

Indicator 12

Outcome: Dyspepsia or upper GI bleed or GI perforation or GI ulcer or anaemia.

Pattern of care: Concurrent use of two or more oral / topical NSAIDs for two weeks or more.

Indicator 13

Outcome: Acute urinary retention.

Pattern of care: Use of imipramine in a patient with a PMH or current diagnosis of bladder atony resulting from diabetes.

Indicator 14

Outcome: Acute urinary retention.

Pattern of care: Use of an anticholinergic agent in a patient with a PMH or current diagnosis of benign prostatic hypertrophy.

Indicator 15

Outcome: GP practice or hospital contact due to congestive heart failure and / or fluid overload.

Pattern of care: Use of an oral / topical NSAID for three months or more in a patient with hypertension and / or congestive heart failure.

Indicator 16

Outcome: GP practice or hospital contact due to asthma symptoms.

Pattern of care: Use of an inhaled short-acting bronchodilator more than once daily or at night in an asthmatic patient with no regular inhaled *preventer* therapy (corticosteroid or cromoglicate or nedocromil).

Indicator 17

Outcome: GP or hospital contact due to an exacerbation of asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Pattern of care: Use of beta-blocker in a patient with asthma or COPD.

Indicator 18

Outcome: Dyspepsia or upper GI bleed or GI perforation or GI ulcer or anaemia.

Pattern of care: Use of an oral / topical NSAID for one month or more without, concurrent use of either an H₂ receptor antagonist or proton pump inhibitor or, monitoring of haemoglobin / haematocrit / full blood count within 30 days of starting therapy and at least every three months thereafter.

Indicator 19

Outcome: Hypokalaemia (potassium level ≤ 3.0 mmol / litre).

Pattern of care: Use of a potassium-wasting diuretic without:

- (i) concurrent use of a potassium supplement **or**
- (ii) concurrent use of a potassium-sparing diuretic **or**
- (iii) monitoring the potassium level at least annually.

Indicator 20

Outcome: Anorexia or nausea and vomiting or diarrhoea or visual disturbances or fatigue or drowsiness or confusion or arrhythmias or delirium or hallucinations.

Pattern of care: Addition of amiodarone to the treatment of a patient already prescribed digoxin without reducing the digoxin dosage by initially one third to one half and subsequent monitoring of the digoxin level.

Indicator 21

Outcome: Chronic constipation.

Pattern of care: Regular use of a strong opioid analgesic (or co-proxamol / co-codamol at a dose of ≥ 4 tablets per day) without concurrent administration of a stimulant laxative.

Indicator 22

Outcome: Hyperkalaemia (potassium level ≥ 5.5 mmol / litre).

Pattern of care: Concurrent use of an ACE inhibitor and **either**

- (i) a potassium-sparing diuretic **or**
- (ii) a potassium supplement

without monitoring the potassium level at least annually.

Indicator 23

Outcome: Worsening of Parkinson's Disease symptoms e.g. attacks of rigidity or tremor

Pattern of care: Use of metoclopramide in a patient with a history of Parkinson's Disease.

Indicator 24

Outcome: Oral thrush / dysphonia.

Pattern of care: Use of an inhaled steroid by high-dose metered dose inhaler without usage of a spacer device.

Indicator 26

Outcome: Serum transaminase concentrations elevated to three times the upper limit of the reference range or clinical jaundice.

Pattern of care: Use of a statin without monitoring the liver function before starting therapy, within three months of commencement and then at six monthly intervals thereafter.

Indicator 27

Outcome: General practitioner (GP) or hospital contact due to a deterioration in symptoms, or an acute exacerbation, of asthma or chronic obstructive airways disease (COAD).

Pattern of care: Prescribing beta-blocker eye drops to a patient with a history of asthma or COAD.

Indicator 28

Outcome: Osteoporosis or broken bone.

Pattern of care: Use of long term steroids at a dose equivalent to 7.5mg of prednisolone per day or more without osteoporosis prophylaxis.

Indicator 29

Outcome: A minor or major haemorrhagic event.

Pattern of care: Addition of amiodarone to the treatment of a patient already prescribed warfarin without reducing the warfarin dose and closely monitoring the international normalised ratio (INR).

Indicator 30

Outcome: A second myocardial infarction (MI).

Pattern of care: In the absence of any contraindication, failing to prescribe aspirin in a patient with a PMH of a MI.

Indicator 31

Outcome: A second MI.

Pattern of care: In the absence of any contraindication, failing to prescribe a beta-blocker for two to three years following a MI.

Indicator 32

Outcome: GP contact or hospital admission due to worsening symptoms of congestive heart failure.

Pattern of care: In the absence of any contraindication, failing to prescribe an ACE inhibitor to a patient with known congestive heart failure.

Indicator 33

Outcome: Hyperkalaemia (potassium level ≥ 5.5 mmol / litre).

Pattern of care: Increasing the dose of an ACE inhibitor without monitoring the potassium level within six weeks of doing so.

Indicator 34

Outcome: Raised serum creatinine (creatinine level ≥ 150 micromol / litre).

Pattern of care: Increasing the dose of an ACE inhibitor without monitoring the creatinine level within six weeks of doing so.

Indicator 35

Outcome: Drowsiness or confusion or arrhythmias or delirium or hallucinations.

Pattern of care: Continued use of a previously established dose of digoxin without assessing the digoxin level in a patient presenting with any of the following symptoms; anorexia, nausea and vomiting, diarrhoea, visual disturbances, fatigue.

Indicator 36

Outcome: Hospital admission due to loss of seizure control.

Pattern of care: Continued use of a previously established dose of phenytoin, without assessing the phenytoin level, in a patient experiencing an altered seizure pattern.

Indicator 37

Outcome: Agranulocytosis or pancytopenia.

Pattern of care: Prescribing, for the first time, carbimazole without advising the patient to return should they experience any of the following symptoms: sore throat, mouth ulcers, bruising, fever, malaise.

Indicator 38

Outcome: Agranulocytosis or pancytopenia.

Pattern of care: Dispensing and issuing a prescription, by a pharmacist, for carbimazole without advising the patient to contact their GP if they experience any of the following symptoms: sore throat, mouth ulcers, bruising, fever, malaise.

Indicator 39

Outcome: Hospital admission due to an acute exacerbation of asthma or COAD.

Pattern of care: Dispensing and issuing a prescription, by a pharmacist, for beta-blocker eye drops to a patient with a known history of asthma or COAD without advising them to contact their GP in the event of any deterioration of their respiratory symptoms.

Indicator 40

Outcome: Upper GI bleed, GI perforation, GI ulcer or anaemia.

Pattern of care: Dispensing and issuing a prescription, by a pharmacist, for an oral NSAID¹ without advising the patient to consult their GP if they experience indigestion or heartburn.

Indicator 41

Outcome: GP or hospital contact due to either deterioration in symptoms, or an acute exacerbation, of asthma or COAD.

Pattern of care: Prescribing, for the first time, an oral or topical NSAID to a patient with a history of asthma or COAD without advising them to return in the event of any deterioration of their respiratory symptoms.

Indicator 42

Outcome: Hospital admission due to an acute exacerbation of asthma or COAD.

Pattern of care: Dispensing and issuing a prescription, by a pharmacist, for an oral or topical NSAID to a patient with a known history of asthma or COAD without advising them to contact their GP in the event of any deterioration in their respiratory symptoms.

Indicator 43

Outcome: Emergency room (ER) visit/hospitalisation due to worsening renal impairment and/or acute renal failure and/or renal insufficiency.

Pattern of care: Diagnosis/history of moderate to severe renal impairment and/or history of kidney disease. Use of tetracycline. Blood urea nitrogen (BUN)/serum creatinine not done within 30 days of initiation of therapy and at least every 6 months.

Indicator 44

Outcome: Blood dyscrasias and/or hyponatraemia and/or excessive water retention and/or syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH)

Pattern of care: Use of carbamazepine. Electrolytes/complete blood count (CBC) not done before therapy initiated, at least weekly during the first month of therapy, at least monthly during the next 5 months of therapy, and at least every 6 months after.

Indicator 45

Outcome: Acute renal failure and/or renal insufficiency

Pattern of care: Use of lithium. BUN/serum creatinine not done at least every 3 months.

Indicator 46

Outcome: Bipolar exacerbation and/or ER visit/hospitalisation due to bipolar disorder

Pattern of care: Diagnosis/history of bipolar disorder. Use of lithium. Drug level not done at least every 3 months.

Indicator 47

Outcome: Major and/or minor haemorrhagic event

Pattern of care: Use of intravenous (IV) heparin. Partial thromboplastin time (PTT) not done at least every day.

Indicator 48

Outcome: ER visit/hospitalisation due to depression and/or increase in dosage of antidepressant.

Pattern of care: History/diagnosis of depression. Use of a barbiturate (e.g. butalbital).

Indicator 49

Outcome: ER visit/hospitalisation due to depression and/or increase in dosage of antidepressant.

Pattern of care: History/diagnosis of depression. Use of sympatholytic antihypertensive (e.g. reserpine, methyldopa, clonidine, etc).

Indicator 50

Outcome: Status epilepticus and/or ER visit/hospitalisation due to seizure activity.

Pattern of care: Use of an anticonvulsant requiring drug-level monitoring (e.g. phenytoin, carbamazepine, valproic acid). Drug level not done upon initiation of therapy and at least every 6 months thereafter.

Indicator 51

Outcome: Lithium toxicity.

Pattern of care: Use of lithium. Lithium level not done at least every month.

Indicator 52

Outcome: Blood dyscrasias.

Pattern of care: Concurrent use of trimethoprim/sulphamethoxazole (Bactrim, Septra) and methotrexate. White cell blood count (WBC)/platelets/CBC not done at least every 4 weeks.

Indicator 53

Outcome: ER visit/hospitalization due to hypothyroidism.

Pattern of care: Lithium use for at least 6 months. Thyroid stimulating hormone (TSH) not done at least every month.

Indicator 54

Outcome: Blood dyscrasias/thrombocytopenia

Pattern of care: Use of ticlopidine. CBC/platelets not done at baseline, within two weeks of start of therapy and within two months.

Indicator 55

Outcome: Rebound congestion

Pattern of care: Use of a long-acting nasal spray (e.g. oxymetazoline) for more than 3 days.

Indicator 56

Outcome: ER visit/hospitalisation due to depression and/or increase in dosage of antidepressant.

Pattern of care: History/diagnosis of depression. Use of moderate to high lipophilic beta-adrenergic blocker agent (e.g. propranolol, pindolol, etc).

Indicator 57

Outcome: Anticonvulsant drug toxicity

Pattern of care: Use of an anticonvulsant requiring drug-level monitoring (e.g. phenytoin, carbamazepine, valproic acid). Drug level not done at least every 6 months.

Indicator 58

Outcome: ER visit/hospitalization due to congestive heart failure.

Pattern of care: History/diagnosis of congestive heart failure. Use of an antiarrhythmic agent (e.g. disopyramide, procainamide, etc).

Indicator 59

Outcome: Hospitalisation/ER visit due to worsening renal impairment and/or acute renal failure and/or renal insufficiency

Pattern of care: Diagnosis/history of moderate to severe renal impairment/history of kidney disease. Use of a select urinary antiinfective agent (nalidixic acid, nitrofurantoin or methenamine complexes). BUN/serum creatinine not done within 30 days of initiation of therapy and at least every 6 months.

Indicator 60

Outcome: Aminoglycoside toxicity (acute renal failure and/or renal insufficiency and/or vestibular damage and/or

auditory damage)

Pattern of care: Use of an aminoglycoside. Serum creatinine not done before and after therapy (and if therapy longer than 7 days, not done at least every 7 days). At least one drug level not done.

Indicator 61

Outcome: Fall and/or hip fracture and/or other bone fracture and/or bone break

Pattern of care: Use of an anticholinergic agent.

(Footnotes)

¹ Including analgesic doses of aspirin.

ANEXO 2 – Indicadores de morbilidade evitável relacionada com medicamentos aprovados por consenso para adultos em cuidados primários em Portugal (nova numeração)

Appendix 2 - Consensus-approved indicators as PDRM for adult patients in Portuguese primary care (renumbered after appendix 1)

(Abreviaturas: AAS - Ácido acetilsalicílico, AINE - Antiinflamatório não esteróide, DPCO - Doença Pulmonar Crónica Obstrutiva, IECA - Inibidor da enzima de conversão da angiotensina, INR - *International Normalized Ratio*, IV – Intravenoso, MDI - *Metered dose inhaler*, TTP - Tempo de tromboplastina parcial, TSH - *Thyroid stimulating hormone*)

Indicador 1

Resultado: Hipercalemia (concentração plasmática de potássio ≥ 5.5 mmol/l).

Padrão de cuidados de saúde: Uso de um IECA sem monitorização da caliemia antes de iniciar o fármaco, nas primeiras 6 semanas da terapêutica e pelo menos anualmente após este período.

Indicador 2

Resultado: Discrasias sanguíneas.

Padrão de cuidados de saúde: Uso de carbamazepina sem determinação do hemograma antes de iniciar o fármaco e periodicamente durante a terapêutica.

Indicador 3

Resultado: Dispepsia ou hemorragia gastrointestinal (GI) superior ou perfuração GI ou úlcera GI ou anemia.

Padrão de cuidados de saúde: Uso de um AINE não selectivo oral ou tópico por um período igual ou superior a 1 semana num doente com história de úlcera péptica ou hemorragia GI.

Indicador 5

Resultado: Evento hemorrágico *major* ou *minor*.

Padrão de cuidados de saúde Uso de varfarina sem monitorização do INR: 1) Antes iniciar o fármaco; 2) Diariamente até se atingir e manter, pelo menos em 2 dias consecutivos, o nível útil; 3) Atingido o nível útil 2 a 3 vezes por semana, durante 1 a 2 semanas; 4) Após este período 1 a 2 vezes por semana; 5) A manter-se estável com intervalos de 4 a 8 semanas.

Indicador 6

Resultado: Consulta médica em cuidados primários ou secundários ou hospitalização devido a hipertiroidismo.

Padrão de cuidados de saúde Uso de um fármaco tiroideu sem monitorização da T4 ou TSH nas primeiras 6 semanas da terapêutica e pelo menos a cada 12 meses após este período.

Indicador 8

Resultado: Evento hemorrágico *major* ou *minor*.

Padrão de cuidados de saúde: Uso concomitante de varfarina e um AINE oral/tópico sem monitorização do INR nos primeiros 10 dias da terapêutica.

Indicador 9

Resultado: Evento hemorrágico *major* ou *minor*.

Padrão de cuidados de saúde: Uso concomitante de varfarina e de um antimicrobiano sem monitorização do INR nos primeiros 5 dias da terapêutica.

Indicador 11

Resultado: Dispepsia ou hemorragia gastrointestinal (GI) superior ou perfuração GI ou úlcera GI ou anemia.

Padrão de cuidados de saúde: Uso de 2 ou mais AINEs orais/tópicos concomitantemente por um período igual ou superior a 2 semanas.

Indicador 12

Resultado: Retenção urinária aguda.

Padrão de cuidados de saúde: Uso de um fármaco anticolinérgico num doente com história ou diagnóstico de hipertrofia benigna da próstata (HBP).

Indicador 13

Resultado: Consulta médica em cuidados primários ou secundários ou hospitalização devido a insuficiência cardíaca congestiva e/ou sobrecarga de fluidos.

Padrão de cuidados de saúde: Uso de um AINE oral/tópico por um período igual ou superior a 3 meses num doente com hipertensão arterial e/ou insuficiência cardíaca congestiva.

Indicador 14

Resultado: Consulta médica em cuidados primários ou secundários ou hospitalização devido a sintomas de asma.

Padrão de cuidados de saúde: Uso de um broncodilatador de ação curta por via inalatória mais do que 1 vez por dia ou durante a noite num asmático sem terapêutica *preventiva* regular por via inalatória (corticosteróide ou cromoglicato).

Indicador 15

Resultado: Consulta médica em cuidados primários ou secundários ou hospitalização devido a exacerbação da asma ou DPCO.

Padrão de cuidados de saúde: Uso de um bloqueador beta num doente com asma ou DPCO.

Indicador 16

Resultado: Dispepsia ou hemorragia gastrointestinal (GI) superior ou perfuração GI ou úlcera GI ou anemia.

Padrão de cuidados de saúde: Utilização de um AINE oral/tópico por um período igual ou superior a 1 mês sem uso concomitante de um antagonista dos receptores H₂ ou de um inibidor da bomba de prótons, ou determinação do hemograma/hematócrito nos primeiros 30 dias de terapêutica e pelo menos a cada 3 meses após este período.

Indicador 17

Resultado: Hipocaliemia (concentração plasmática de potássio ≤ 3.0 mmol/l).

Padrão de cuidados de saúde: Uso de um diurético espoliador de potássio sem: 1) utilização concomitante de um suplemento de potássio **ou** 2) utilização concomitante de um diurético poupador de potássio **ou** 3) monitorização da caliemia pelo menos anualmente.

Indicador 18

Resultado: Anorexia ou náuseas e vômitos ou diarreia ou perturbações visuais ou fadiga ou sonolência ou confusão ou arritmias ou delírio ou alucinações

Padrão de cuidados de saúde: Adição de amiodarona à terapêutica de um doente a fazer digoxina sem reduzir a dosagem de digoxina para 67% a 50% da dose inicial, e monitorizar posteriormente a digoxinemia.

Indicador 19

Resultado: Obstipação crónica.

Padrão de cuidados de saúde: Uso regular de um analgésico opióide forte [ou dextropropoxifeno+paracetamol (Algifene[®]) ou codeína+paracetamol (Dol-u-ron[®] forte/Dafalgan[®] codeína) em dose ≥ 4 comprimidos/cápsulas por dia] sem uso concomitante de um laxante estimulante.

Indicador 20

Resultado: Hipercaliemia (concentração plasmática de potássio ≥ 5.5 mmol/l).

Padrão de cuidados de saúde: Uso concomitante de um IECA e 1) um diurético poupador de potássio **ou** 2) um suplemento de potássio, sem monitorização da caliemia pelo menos anualmente.

Indicador 21

Resultado: Candidíase oral/disfonia.

Padrão de cuidados de saúde: Uso de doses elevadas de um corticosteróide em inalador pressurizado (MDI) sem utilização de câmara expansora.

Indicador 22

Resultado: Aumento da concentração plasmática das transaminases na ordem de 3 vezes o limite superior do intervalo de referência ou icterícia clínica.

Padrão de cuidados de saúde: Uso de uma estatina sem monitorização da função hepática antes de iniciar o fármaco, nos primeiros 3 meses da terapêutica e a cada 6 meses após este período.

Indicador 24

Resultado: Evento hemorrágico *major* ou *minor*.

Padrão de cuidados de saúde: Adição de amiodarona à terapêutica de um doente a fazer varfarina sem reduzir a dose de varfarina e monitorizar o INR de forma estreita.

Indicador 25

Resultado: Segundo enfarte do miocárdio.

Padrão de cuidados de saúde: Na ausência de contra-indicações falência em prescrever AAS a um doente com história de enfarte agudo do miocárdio.

Indicador 26

Resultado: Hipercaliemia (concentração plasmática de potássio ≥ 5.5 mmol/l).

Padrão de cuidados de saúde: Aumento da dose de um IECA sem monitorizar a caliemia nas 6 semanas seguintes.

Indicador 27

Resultado: Sonolência ou confusão ou arritmias ou delírio ou alucinações.

Padrão de cuidados de saúde: Manutenção da dose de digoxina previamente instituída sem monitorizar a digoxinemia num doente com qualquer um dos seguintes sintomas: anorexia, náuseas e vômitos, diarreia, perturbações visuais ou fadiga.

Indicador 28

Resultado: Hospitalização devido a crises convulsivas.

Padrão de cuidados de saúde: Manutenção da dose de fenitoína previamente instituída sem monitorizar a fenitoïnemia num doente com alterações do padrão convulsivo.

Indicador 31

Resultado: Agranulocitose ou pancitopenia.

Padrão de cuidados de saúde: Dispensa de tiamazol por um membro da equipa técnica da farmácia sem aconselhar o doente a contactar o médico assistente caso apresente qualquer um dos seguintes sintomas: dores de garganta, aftas, equimoses, febre, fadiga.

Indicador 32

Resultado: Hospitalização devido a exacerbação aguda de asma ou DPCO.

Padrão de cuidados de saúde: Dispensa de um bloqueador beta em colírio por um membro da equipa técnica da farmácia a um doente com história de asma ou DPCO sem aconselhamento para contactar o médico assistente em caso de deterioração dos sintomas respiratórios.

Indicador 33

Resultado: Hemorragia gastrointestinal (GI) superior ou perfuração GI ou úlcera GI ou anemia.

Padrão de cuidados de saúde: Dispensa de um AINE oral (incluindo doses analgésicas de AAS) por um membro da equipa técnica da farmácia sem aconselhar o doente a consultar o médico assistente em caso de indigestão ou dor epigástrica.

Indicador 34

Resultado: Consulta médica em cuidados primários ou secundários ou hospitalização devido a deterioração dos sintomas, ou exacerbação aguda, de asma ou DPCO.

Padrão de cuidados de saúde: Prescrição pela primeira vez de um AINE oral ou tópico a um doente com história de asma ou DPCO sem aconselhamento para regressar em caso de deterioração dos sintomas respiratórios.

Indicador 35

Resultado: Hospitalização devido a exacerbação aguda de asma ou DPCO.

Padrão de cuidados de saúde: Dispensa de um AINE oral ou tópico por um membro da equipa técnica da farmácia a um doente com história de asma ou DPCO sem aconselhamento para contactar o médico assistente em caso de deterioração dos sintomas respiratórios.

Indicador 36

Resultado: Evento hemorrágico *major* e/ou *minor*.

Padrão de cuidados de saúde: Uso de heparina IV sem monitorizar o TTP pelo menos diariamente.

Indicador 37

Resultado: Status epilepticus e/ou consulta médica em cuidados primários ou secundários/hospitalização devido a convulsões.

Padrão de cuidados de saúde: Uso de um anticonvulsivo que requer monitorização sérica (ex: fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico) sem determinação do nível sérico do fármaco no início da terapêutica e pelo menos a cada 6 meses.

Indicador 38

Resultado: Consulta médica em cuidados primários ou secundários/hospitalização devido a hipotireoidismo.

Padrão de cuidados de saúde: Uso de lítio por um período igual ou superior a 6 meses sem monitorização da TSH pelo menos semestralmente.

Indicador 39

Resultado: Discrasias sanguíneas/trombocitopenia.

Padrão de cuidados de saúde: Uso de ticlopidina sem determinação do hemograma antes de iniciar o fármaco, no período que decorre entre o início da terapêutica e a 2ª semana e no período compreendido entre a 2ª e a 12ª semana após o início da terapêutica.

Indicador 41

Resultado: Toxicidade da terapêutica anticonvulsiva.

Padrão de cuidados de saúde: Uso de um anticonvulsivo que requer monitorização sérica (ex: fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico) sem determinação do nível sérico de fármaco pelo menos a cada 6 meses.

Indicador 44

Resultado: Toxicidade dos aminoglicosídeos (insuficiência renal aguda e/ou insuficiência renal e/ou lesão vestibular e/ou lesão auditiva).

Padrão de cuidados de saúde: Uso de um aminoglicosídeo sem determinação da creatinina sérica antes e a cada 7 dias após o início da terapêutica.

PREVENTABLE DRUG-RELATED MORBIDITY

Determining Valid Indicators for Primary Care in Portugal

MARA P. GUERREIRO, J. A. CANTRILL, A. P. MARTINS

School of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. University of Manchester. United Kingdom. Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia (CEFAR)/Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Portugal

SUMMARY

Preventable drug-related morbidity (PDRM) indicators are operational measures of therapeutic risk management. These clinical indicators, which cover a wide range of drugs, combine process and outcome in the same instrument. They were developed in the US and have been validated for primary care settings in the US, UK and Canada. This study is part of a research programme; it aimed to determine a valid set of PDRM indicators for adult patients in primary care in Portugal.

Face validity of 61 US and UK-derived indicators translated to Portuguese was preliminarily determined by means of a postal questionnaire using a purposive sample of four Portuguese pharmacists with different backgrounds. Preliminary content validity of indicators approved in the previous stage was determined by cross-checking each definition of PDRM with standard drug information sources in Portugal. Face and content validity of indicators yielded by preliminary work were then established by a 37 expert panel (20 community pharmacists and 17 general practitioners) using a two-round Delphi survey. Data were analysed using SPSS release 11.5.

Nineteen indicators were ruled out in preliminary validation. Changes were made in the content of eight of the remaining 42 indicators; these were related to differences in the drugs being marketed and patterns of drug monitoring between countries. Thirty-five indicators were consensus approved as PDRM for adult patients in Portuguese primary care by the Delphi panel.

Keywords: morbidity, preventable, primary care, safety, drug-therapy, quality, risk.

INTRODUCTION

Drug-related morbidity¹, understood as an adverse outcome resulting from effectiveness/safety problems or lack of needed drug-therapy, is common in primary care, leading to visits to general practitioners (GPs), emergency departments or, in its most serious form, hospital admissions². Although the problem is not new, awareness has been raised about the preventability of this iatrogenic harm. The literature consistently shows that up to more than half of drug-related morbidities are preventable; data suggest that more severe events are the most likely to be preventable². A recent meta-analysis³ indicated that the prevalence of hospital admissions due to *preventable* drug-related morbidity (PDRM) in industrialised countries may be comparable to conditions such as cancer and myocardial infarction.

While the scale and burden of PDRM to patients and the society, namely in terms of cost, may be similar to common diseases, its causes are mainly organisational and not clinical. PDRM results frequently from system failures⁴, such as poor care process design and deficient communication, and not from patients' idiosyncrasies or intrinsic toxicity of drugs. Strategies to tackle PDRM based on a systems approach have the potential to reduce avoidable human suffering, improve clinical outcomes and decrease economic waste.

Ambitious and drastic measures to deal with the problem of harm done to patients by healthcare organizations have been proposed by Governments in countries such as the USA⁵ and UK⁶; recently the *Luxembourg declaration on patient safety* was published under the auspices of the European Union.

PDRM indicators are clinical indicators that provide operational measures of therapeutic risk management, by predicting worsening in patients' health status as a result of a suboptimal process of care. The development of these clinical indicators dates back to 1999 in the USA based on Hepler and Strand's definition of PDRM⁷, following a comprehensive literature review combined with expert opinion⁸. Work in this area has been pursued by other investigators in the USA⁹, UK¹⁰⁻¹³ and Canada^{14;15}, aiming not only at developing and validating indicators but also at testing their use. The use of PDRM indicators in Portuguese primary care could help to improve the medication-use process and avoid unnecessary harm, especially if embodied in a systems approach. Face and content validity are a minimum pre-requisite for acceptance of an instrument measuring a subjective attribute¹⁶. This study is part of a research programme; it aimed to determi-

ne face and content validity of PDRM indicators for adult patients in Portuguese primary care.

METHODS

Preliminary validation

The starting point for this study was a pool of 61 indicators derived in the US⁸ (n=18) and the UK^{10;11} (n=43), presented in full in appendix 1 (page 114). The translation of PDRM indicators to Portuguese is described elsewhere¹⁷.

The initial relevance of each PDRM indicator to primary care in Portugal was established by pharmacists purposively chosen for their experience and knowledge in dimensions of the topic *PDRM*, by means of a piloted questionnaire. The panel was comprised of two community pharmacists, one pharmacist from a drug information centre with clinical experience and another from a pharmacovigilance centre. Pharmacists were asked to rate the relevance of each indicator for primary care in Portugal in a three-point scale (relevant, irrelevant or unsure); a section for comments was included. Consensus was used to accept and reject indicators; consensus was defined *a priori* as at least 75% of the panel classifying indicators as relevant or irrelevant, respectively. Failure of an indicator to meet these criteria meant consensus was not achieved. Only relevant indicators proceeded to the next stage.

The preliminary content validity of PDRM indicators was established by cross-checking each indicator definition with drug information sources recognized as standards in Portugal. The current edition at the time of *Prontuário terapêutico*, the Portuguese equivalent of the British National Formulary (BNF), was used¹⁸. Summaries of product characteristics (SPCs), in their current version at the time, were consulted when information regarding a PDRM definition was completely absent on *Prontuário terapêutico*.

Preliminary validation took place between March and September 2004.

Formal validation

The Delphi technique was chosen to formally determine face and content validity of the indicators. This consensus building technique is used when group involvement is needed to come to a decision or reach a conclusion in topics where there is insufficient or contradictory evidence^{19;20}. It takes place in a series of sequential mailed questionnaires to isolated respondents interspersed by controlled feedback. The Delphi has successfully been used to combine evidence and expert

opinion in the development of clinical indicators²¹, and to validate PDRM indicators^{8;10;11;14}.

The Delphi panel was comprised of community pharmacists and GPs. An expert was defined as a pharmacist or a GP with knowledge and experience in the clinical use of drugs in primary care. It was decided to aim at 20 individuals in each subgroup. Expert pharmacists were identified by producing selection criteria based on professional credentials. These criteria were applied to a sampling frame within the National Association of Pharmacies (ANF), yielding a list of selected pharmacists. Expert GPs were identified by inviting gatekeepers to nominate experts or by personal contacts.

The first round questionnaire was developed and piloted using PDRM indicators as questions. Two reliability indicators were added, one was designed not to represent PDRM and the other was repeated. Based on the definition provided (table I) panel members were given a seven point scale to rate each indicator, from one *definitely PDRM* to seven *definitely not PDRM* (table II). Space for comments was provided in each question.

Table I – PDRM definition⁷

A **foreseeable** adverse outcome, preceded by a **recognizable** drug-related problem, with a probable cause related to medicine use which is both reasonably **identifiable** and reasonably **controllable**

Table II - Instructions for completion of the Delphi survey

In order to evaluate whether the indicators describe a situation of preventable drug-related morbidity, read the outcome and pattern of care and answer the following four questions:

1. For most adults, should health professionals (physicians, pharmacists etc.) be able to **recognize** significant problems in this pattern of care?

2. For most adults, should the health professional be able to **foresee the possibility of the outcome**, if those problems were not resolved?

3. Should most health professionals **see how to change** the pattern of care to prevent the outcome?

4. Should most health professionals **actually change** the pattern of care?

If you answer yes to all four questions, then this is a situation of preventable drug related morbidity. If you answer no to one or more of the four questions, then this is not a situation of preventable drug-related morbidity. Because you may not have a definite answer we provide you with a seven point scale to answer, from 1 (definitely PDRM) to 7 (definitely not PDRM).

The number of rounds (two) and consensus were defined at the outset:

- Consensus that a statement represents PDRM is achieved if 75% or more of the panel scores one, two or three;
- Consensus that a statement does not represent PDRM is achieved if 75% or more of the panel scores five, six or seven.
- Failure of a statement to meet these criteria means consensus was not achieved.

Questionnaires from the first round were analysed in the interim. In the second round each panellist who had completed the previous round received an individualised questionnaire with the group’s scoring for each indicator and his own response, as well as a summary of comments. In light of this information, panel members were asked to re-rate each indicator, changing opinion if they wished to do so. Panellist that completed both rounds within the established deadlines received a summary of findings. The survey was conducted during October and November 2004.

Data was analysed with the aid of SPSS release 11.5. Missing values were omitted from analysis. Data entry correctness was verified by a member of CEFAR staff.

RESULTS

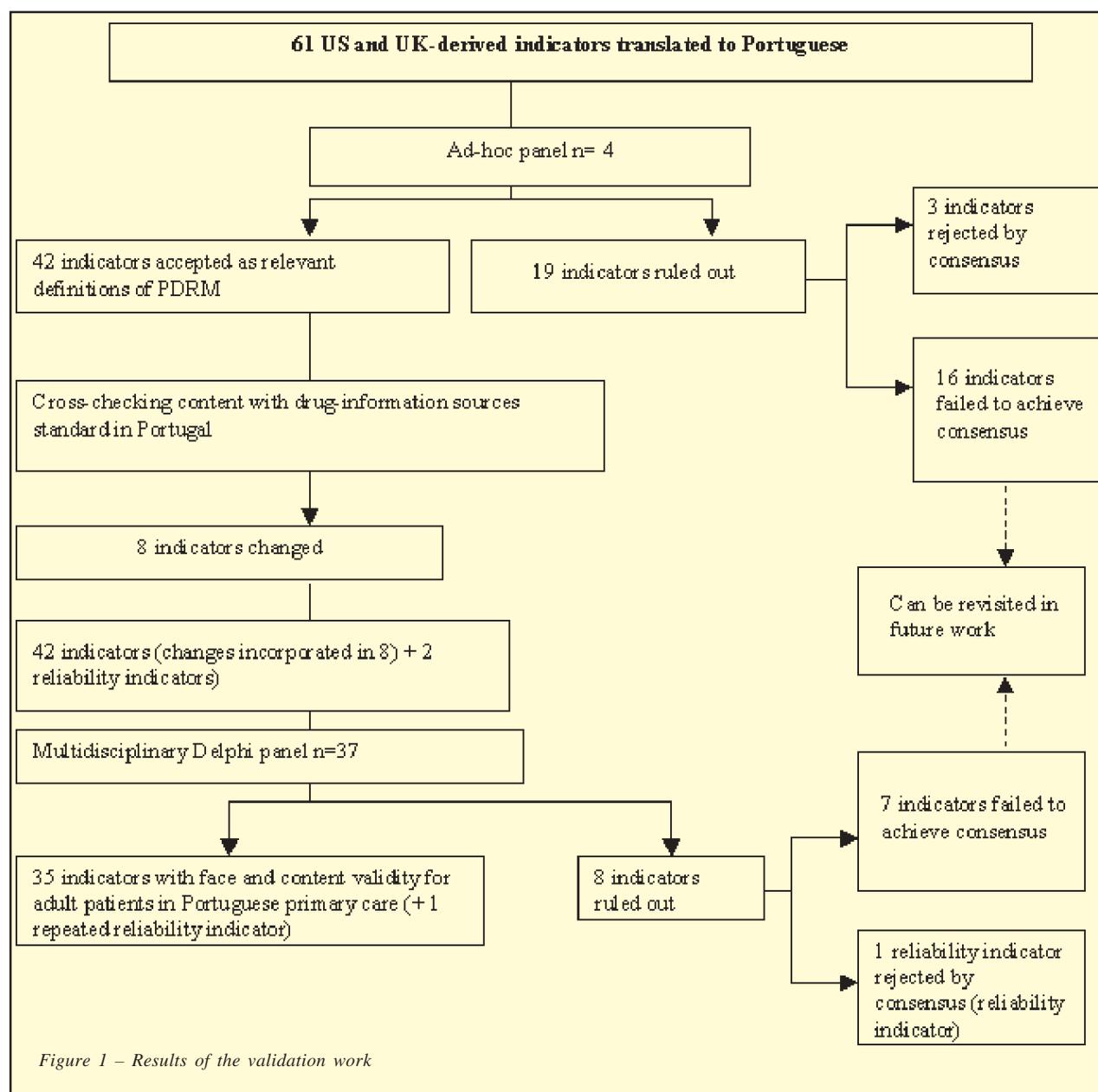
Figure 1 shows the results of the validation work.

Preliminary validation

In total 19 PDRM indicators were ruled out in this stage; three were judged irrelevant by consensus (28; 46; 48) and the remaining failed to achieve consensus (4; 5; 7; 13; 23; 31; 32; 34; 43; 44; 45; 49; 51; 52; 55; 61).

Table III - Changes made in preliminary content validity

Indicator number	Change in the definition
3	Adding <i>non selective</i> before NSAID
8	Modifying the monitoring process of warfarin according to Portuguese guidance
16	Excluding nedocromil (not marketed in Portugal)
21	Adding the brand names of fixed combinations of paracetamol and opioid analgesic
37, 38	Replacing carbimazole (not marketed in Portugal) by tiamazole
54	Modifying the monitoring process of ticlopidine according to Portuguese guidance
58	Excluding procainamide (not marketed in Portugal)



A total of 29 SPCs were consulted to preliminarily validate the content of the 42 indicators approved in the previous stage. Changes were made in eight PDRM indicators, as described in table III.

Formal validation

A total of 54 experts agreed to participate (46% response rate); of these 26 were community pharmacists and 28 were GPs. Sample attrition occurred throughout the exercise. Of the 54 panellists who initially agreed to participate only 41 completed the first round, of these 37 went on to complete the second round. The majority of

the 37 panellists who completed the second round were female (n=24). Panel members had an average 18 years of practice (mean year of graduation 1986 SD 9) and 36 hours of patient contact per week (SD 11).

At the end of the first round 27 indicators had reached the pre-defined level of consensus for being PDRM; consensus building led to 35 indicators being approved in the second round (appendix 2, page 120). By the end of this last round the reliability indicator designed **not** to represent PDRM was the only indicator rejected by consensus. The remaining indicators (numbers 6, 9b, 27, 37, 56, 58 and 59 in appendix 1) did not achieve consensus

for being PDRM in primary care adult patients. The other indicator used to test the internal validity of the exercise and participants' fatigue (number 9b repeated) was, overall, rated in a similar way within round one and two.

In some cases comments made by participants shed light on the reasons behind the lack of consensus. For indicator six, a number of panellists felt that the described outcome would be relevant for elderly people only. Concerning the antithyroid agent indicator (number 9b) some panel members suggested the outcome should include both hypothyroidism and hyperthyroidism. For indicator 37 (prescribing carbimazole) a few panellists considered that a periodical white cell count could be more appropriate, although ideas on how often monitoring should be done were not put forward; one expert questioned the benefits of warning the patient about these side effects: *Rare, not preventable; counselling can to lead to non-compliance*. In what concerns indicator 56 (lipophilic beta-blocker agent), doubts may have to do with the causal relationship between the process of care and the adverse outcome: *in the differential diagnosis of the aetiology of depression worsening the use of the beta blocker is only one of several alternatives to be considered....* For indicator 58, some panellists felt the use of an antiarrhythmic agent could be necessary in a patient with congestive heart failure, whilst others suggested that patients with the process of care specified in this indicator should be consulted by a cardiologist. The main reservation expressed by panellists for indicator 59 was the fact the anti-infective agents in question are contra-indicated when renal impairment exists. On the other hand, although the NSAID indicators were approved by consensus, panel members made numerous comments against the inclusion of *topical NSAIDs* in the indicators definition.

DISCUSSION

This study supports the view that clinical indicators developed in one country may be a useful starting point, but cannot be simply transferred to another country, due to differences in professional culture, health care organisation and clinical practice between countries^{22;23}. Moreover, the ultimate purpose of applying PDRM indicators is to flag up opportunities for improvement; the involvement of national experts is likely to increase acceptability and facilitate the process of change. As Campbell *et al*²¹ pointed out *indicators do not provide definitive answers but indicate potential problems that might need addressing*.

It is noteworthy that proportionally more US-derived indicators failed to reach consensus when compared to UK-derived definitions, both in the preliminary and formal validation. Since respondents were not aware of the indicators origin this may mirror the distinctive features of the US and the Portuguese health systems in relation to patterns of drug usage and monitoring; these features are probably less marked when Portugal and the UK are compared.

Portuguese panellists endorsed more scenarios as PDRM than their British counterparts, when the same level of consensus is considered (82% consensus-approved indicators versus 45%¹⁰ and 59%¹¹). More interesting, however, is the fact that the hypnotic-anxiolytic indicator, which was one of the four more frequent PDRMs detected in English general practice¹³, failed to achieve consensus in Portugal, presumably due to lack of specificity.

One of the unexpected findings was to have the intravenous (IV) heparin indicator approved as a relevant PDRM scenario for primary care, when heparin IV is hardly used in this setting in Portugal. This may indicate that panel members took into consideration other factors than prevalence issues (e.g. severity of the specified adverse outcome). Indicator 37, which describe a case where the lack of information provided by the physician could cause preventable drug-related morbidity, failed to achieve consensus in the formal validation. However, the corresponding indicator related to pharmacists' provision of drug information was consensus-approved. While the provision of information was not the preferred option to avoid this PDRM in the context of prescribing, it was considered useful in the context of dispensing, perhaps because counselling is still perceived as the cornerstone of pharmacists' role. Panellists comments on NSAID indicators were useful to refine (and hence further validate) these indicators. Experts' opinion, coupled with an additional review of the available evidence, led to the deletion of *topical* in the Portuguese definition of NSAID indicators.

The techniques employed in this study did not allow an exploration of the reasons behind acceptance or failure to achieve consensus on PDRM definitions. However, this should not be seen as a weakness, as the latter can be revisited in future work. The Delphi faces a number of methodological criticisms, many of which may result from lack of rigour when employing this technique rather than the method itself²⁴. We determined sample size based on pragmatic considerations, since the ideal number of participants in a Delphi is unknown and the size effect in Delphi panels is hard to quantify^{19;20}. Our sample

composition may be criticised for the lack of other medical specialists, that also practice in primary care; however, our intention was to involve in the validation process those health professionals that most often are responsible for prescribing/monitoring and dispensing/monitoring for primary care patients. Although this study adhered to rigorous principles, namely in the definition and selection of experts and the definition of consensus, it should be borne in mind that the answers obtained should not be regarded as definitive; additional validation work against observed PDRM data will help to further establish PDRM indicators validity.

CONCLUSION

Of an initial set of 61 US and UK-derived PDRM indicators 35 exhibited face and content validity for adult patients in Portuguese primary care.

The feasibility and acceptability of using valid PDRM indicators in community pharmacies providing pharmacotherapy follow-up services is being tested in the final stage of the research programme.

REFERENCES

See page 112-113.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to all the pharmacists and physicians who took the time to participate in the several stages of this study; without them our work would not have been possible. ANF provided logistical, administrative and financial support to the study.



Sede da Ordem dos Médicos, Lisboa