

## Mortalidade por reações adversas a medicamentos no Brasil

Adverse drug reactions deaths in Brazil

Mortalidad por reacciones adversas a medicamentos en Brasil

Recebido: 09/04/2022 | Revisado: 19/04/2022 | Aceito: 25/04/2022 | Publicado: 28/04/2022

### Estela Louro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0759-4126>  
Universidade Estadual de Maringá, Brasil  
E-mail: [elouro@uem.br](mailto:elouro@uem.br)

### Amanda de Carvalho Dutra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2372-7275>  
Universidade Estadual de Maringá, Brasil  
E-mail: [amandacarvalhodutra@gmail.com](mailto:amandacarvalhodutra@gmail.com)

### Simone Tomás Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3565-631X>  
Universidade Estadual de Maringá, Brasil  
E-mail: [stgoncalves@uem.br](mailto:stgoncalves@uem.br)

### Vladimir Dias Marques

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-3819>  
Universidade Estadual de Maringá, Brasil  
E-mail: [vdmarques@uem.br](mailto:vdmarques@uem.br)

### Ione Takaki

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6949-3235>  
Universidade Estadual de Maringá, Brasil  
E-mail: [ionetakaki@gmail.com](mailto:ionetakaki@gmail.com)

### Rosana Rosseto de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3373-1654>  
Universidade Estadual de Maringá, Brasil  
E-mail: [rosanarosseto@gmail.com](mailto:rosanarosseto@gmail.com)

### Raíssa Bocchi Pedroso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0076-1032>  
Universidade Estadual de Maringá, Brasil  
E-mail: [raissap@gmail.com](mailto:raissap@gmail.com)

### Roberto Kenji Nakamura Cuman

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4906-887X>  
Universidade Estadual de Maringá, Brasil  
E-mail: [rkcuman@uem.br](mailto:rkcuman@uem.br)

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar a mortalidade por reação adversa a medicamentos (RAM) e a distribuição dos óbitos no Brasil e regiões. **Metodologia:** Estudo exploratório de série temporal da mortalidade por RAM no Brasil por meio da busca de dados contidos no Sistema de Informação de Mortalidade-DATASUS, durante o período de 2000 a 2019. Utilizou-se a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), com os códigos Y40 a Y59. Foram calculadas as taxas de mortalidade por RAM, segundo sexo, faixa etária e região de residência. **Resultados:** Nos 20 anos analisados foram registrados 2003 (0,001%) óbitos por RAM. A taxa média de mortalidade por RAM no Brasil foi de 0,0516/100.000 hab, variando de 0,0342 a 0,0715/100.000 hab. A Região Sudeste apresentou as maiores taxas de mortalidade em média no período, seguida pela Região Sul e Centro-Oeste, enquanto as menores taxas foram encontradas na Região Norte. A frequência de mortes foi maior no sexo feminino e as maiores taxas na faixa etária de 60 anos ou mais. **Conclusão:** A mortalidade por RAM está aumentando no Brasil com diferenças regionais. A pequena quantidade de registros no período demonstra a necessidade de sensibilização dos profissionais de saúde quanto ao preenchimento das certidões de óbito quando a *causa mortis* estiver relacionada a RAM.

**Palavras-chave:** Efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos; Segurança do paciente; Mortalidade; Sistemas de informação em saúde; Brasil.

### Abstract

**Objective:** To assess adverse drug reaction (ADR) mortality and the distribution of deaths in Brazil and its regions. **Methodology:** Exploratory time series study of ADR mortality in Brazil by searching for data contained in the Mortality Information System-DATASUS, during the period of 2000-2019. The International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) was resorted, codes Y40 to Y59. ADR mortality rates were calculated according to sex, age and region of residence. **Results:** In the 20 years that were analyzed, 2003 (0.001%) ADR deaths were

registered. The average ADR mortality rate in Brazil was 0.0516/100,000, ranging from 0.0342 to 0.0715/100,000. The Southeast Region had the highest average mortality rates in the researched period, followed by the South and Midwest Regions, while the lowest rates were found in the North Region. The frequency of deaths were higher in women, having the highest rates in the age group of 60 years and over. Conclusion: ADR deaths rates are increasing in Brazil with regional differences. The small number of records in the period demonstrates the need of raising awareness among health professionals about filling out death certificates when the cause of it is related to ADR.

**Keywords:** Drug-related side effects and adverse reactions; Patient safety; Mortality; Health information systems; Brazil.

### Resumen

Objetivo: Evaluar la mortalidad por reacciones adversas a medicamentos (RAM) y la distribución de las muertes en Brasil y regiones. Metodología: Estudio exploratorio de series temporales de mortalidad por RAM en Brasil mediante la búsqueda de datos contenidos en el Sistema de Información de Mortalidad-DATASUS, durante el período de 2000 a 2019. Se utilizó la 10ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), con códigos Y40 a Y59. Las tasas de mortalidad por RAM se calcularon según sexo, edad y región de residencia. Resultados: En los 20 años analizados se registraron 2003 (0,001%) muertes por RAM. La tasa de mortalidad promedio por RAM en Brasil fue de 0,0516/100.000 hab, con un rango de 0,0342 a 0,0715/100.000 hab. La Región Sudeste presentó las mayores tasas de mortalidad promedio en el período, seguida por las regiones Sur y Centro-Oeste, mientras que las tasas más bajas se encontraron en la Región Norte. La frecuencia de muertes fue mayor en el sexo femenino y las tasas más altas en el grupo de edad de 60 años y más. Conclusión: La mortalidad por RAM está aumentando en Brasil con diferencias regionales. El pequeño número de registros en el período demuestra la necesidad de sensibilizar a los profesionales de la salud sobre el llenado de los certificados de defunción cuando la causa de la muerte está relacionada con RAM.

**Palabras clave:** Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; Seguridad del paciente; Mortalidad; Sistemas de información en salud; Brasil.

## 1. Introdução

O uso de medicamentos é considerado a intervenção mais frequente em cuidados de saúde e com o incremento no seu desenvolvimento e produção nos séculos XX e XXI, constituem uma estratégia importante para a redução das taxas de morbidade e mortalidade das populações (WHOa, 2019; Classen & Metzger, 2003). Entretanto, os eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) tem grande relevância como problema de saúde pública, uma vez que o crescimento de incidentes com medicamentos chama a atenção de profissionais, instituições e autoridades sanitárias em todo o mundo, pois contribuem para o aumento da morbidade, da estadia hospitalar, dos custos em saúde e da mortalidade (WHOb, 2019; Auraen *et al*, 2018; Porto *et al*, 2010).

O papel da farmacovigilância é identificar, avaliar e monitorar a ocorrência dos eventos adversos relacionados a medicamentos utilizados pela população após a aprovação para comercialização, com o objetivo de garantir que os benefícios relacionados ao uso desses produtos sejam maiores do que os riscos por eles causados. Assim, os EAM são considerados um dos principais problemas de saúde e compreendem as reações adversas a medicamentos (RAM), eventos adversos causados por desvios da qualidade de medicamentos, inefetividade terapêutica, erros de medicação, uso de medicamentos para indicações não aprovadas no registro, uso abusivo, intoxicações e interações medicamentosas (OPAS, 2011; ANVISA, 2009).

Estudos realizados em vários países ao final dos anos 90 e ao longo das duas décadas deste século mostram as RAM como uma causa comum para hospitalizações e como quarta ou sexta causa de morte em países desenvolvidos, podendo causar até 100.000 mortes por ano (Lazarou *et al*, 1998; Pouyanne *et al*, 2000; Pirmohamed *et al*, 2004; Brvar *et al*, 2009; Bénard-Larivière *et al*, 2015; Gonçalves *et al*, 2021). Neste sentido, em uma recente revisão sistemática sobre hospitalizações e mortes por EAM, as taxas de mortalidade encontradas variaram de 0,1 a 7,88/100.000 hab (Silva *et al*, 2022).

No Brasil, o estudo mais recente foi uma série temporal que avaliou a mortalidade e hospitalizações devido a intoxicações e RAM com uma frequência de 0,1%. Deste valor, apenas 12% do total estava relacionado a RAM (Santos & Boing, 2018). Outro estudo avaliou 273.440 (0,49%) hospitalizações causadas por ao menos um EAM no período de 2008 a 2012, com uma taxa de RAM de 0,23/1.000 admissões (Martins *et al*, 2018).

A morbimortalidade relacionada a medicamentos pode ser evitada ou amenizada quando aumentamos o conhecimento sobre as RAM e promovemos uma reorganização do gerenciamento destas pelos serviços de saúde (Lazarou *et al*, 1998; Correr *et al*, 2011; Cheng *et al*, 2013). Estudos sobre a mortalidade causada por medicamentos no Brasil são escassos, principalmente aqueles que abordem exclusivamente as RAM, portanto é de grande importância a atualização dos dados epidemiológicos para melhorar a segurança do paciente nas ações de cuidado e assistência no uso de medicamentos. Neste sentido, o objetivo desta pesquisa foi avaliar a mortalidade por RAM no Brasil e a distribuição dos óbitos nas cinco regiões brasileiras.

## 2. Metodologia

Foi realizado um estudo exploratório de série temporal da mortalidade por RAM no Brasil com os dados contidos no Sistema de Informação de Mortalidade do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (SIM-DATASUS) do Ministério da Saúde do Brasil. Os dados sobre a população, número de habitantes por faixa etária e geral, foram coletados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Os óbitos considerados para o estudo foram aqueles que apresentaram como causa da morte os códigos do Capítulo XX de Y40 a Y59 da 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), no período de 2000 a 2019, garantindo a uniformidade da codificação e evitando interferências das notificações relacionadas a COVID-19.

Foram calculadas as frequências e as taxas de mortalidade por RAM, segundo sexo (feminino e masculino), faixa etária (0 a 9 anos, 10 a 19 anos, 20 a 59 anos e 60 anos ou mais) e região de residência (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul). As taxas brutas de mortalidade foram calculadas dividindo-se o número de óbitos ocorridos na população de estudo pelo número de habitantes (hab) correspondente ao período e multiplicado por 100.000.

Os mapas apresentando a distribuição da mortalidade nas diferentes Regiões do Brasil foram elaborados com o programa QGIS 2.18. A distribuição espacial das taxas brutas de mortalidade por Regiões do Brasil foi realizada numa escala de tons azuis, onde as cores mais escuras representam as maiores taxas e as cores mais claras as menores taxas de mortalidade, considerando-se intervalos de 5 anos (2000-2004, 2005-2009, 2010-2014 e 2015-2019).

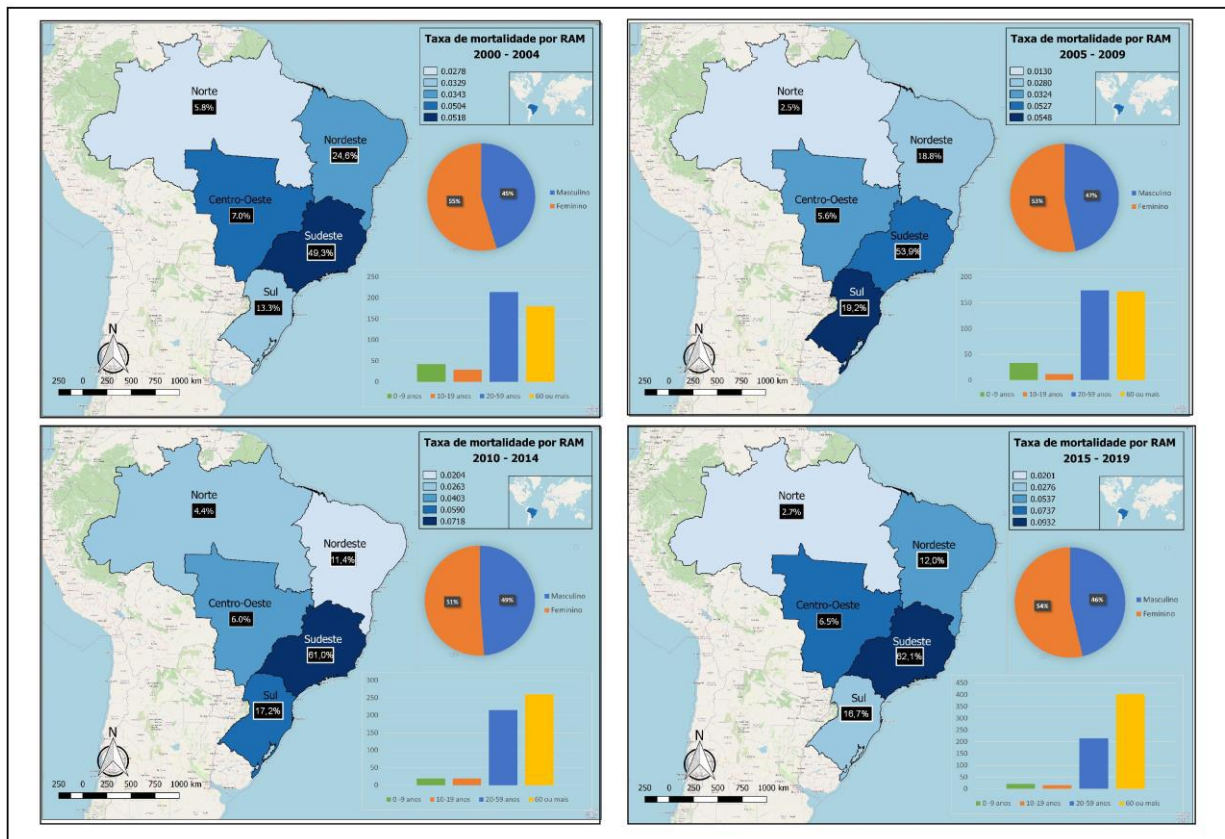
Este estudo não exigiu aprovação ética e termo de consentimento, pois foram utilizados dados de fontes secundárias em bancos de dados públicos, governamentais e *on line* (<https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>). Apesar disso, este estudo seguiu as Diretrizes Nacionais Brasileiras para pesquisa com seres humanos, conforme Resolução 510-2016 do Conselho Nacional de Saúde.

## 3. Resultados

No Brasil, durante o período avaliado, foram notificados no SIM/DATASUS, 22.663.091 óbitos, destes 2.003 (0,001%) estavam relacionados a RAM como causa principal. O número de óbitos ocasionados por RAM por ano foi: 2000, n=95; 2001, n=91; 2002, 99; 2003, 81; 2004, n=99; 2005, n=86; 2006, n=64; 2007, n=67; 2008, n=83; 2009, n=92; 2010, n=112; 2011, n=79; 2012, n=104; 2013, n=89; 2014, n=108; 2015, n=114; 2016, n=121; 2017, n=136; 2018, n=149; 2019, n=134. A taxa média de mortalidade por RAM foi de 0,0516/100.000 hab, variando de 0,0342 a 0,0715/100.000 hab, abaixo das médias encontradas por outros autores.

A taxa de mortalidade por região, a frequência quanto ao sexo e o número de óbitos de acordo com a faixa etária estão demonstrados na Figura 1. A Região Sudeste apresentou as maiores taxas de mortalidade por RAM durante quase todo o período, com um incremento de 80% ao final do período analisado.

**Figura 1** – Mortalidade por reações adversas a medicamentos por regiões, sexo e idade. Brasil e regiões, 2000-2019.



Fonte: Louro *et al.*, (2022).

No período de 2000-2004 o total de óbitos por RAM foi de 465. A Região Sudeste apresentou a maior taxa de mortalidade entre as regiões brasileiras com 0,0518/100.000 hab, seguida pela Região Centro-Oeste com 0,0504/100.000 hab e Região Nordeste com 0,0343/100.000 hab, enquanto nas Regiões Sul (0,0329/100.000 hab) e Norte (0,0278/100.000 hab) observamos as menores taxas. O sexo feminino representou 55% dos óbitos relacionados a RAM. Ao considerarmos a faixa etária, tivemos um número maior de óbitos na faixa dos 20-59 anos com 214, 60 anos ou mais com 180, 0-9 anos com 42 e 10-19 nos com 29.

De 2005 a 2009, foram notificados 392 óbitos relacionados a RAM. Neste período a Região Sul apresentou a maior taxa de mortalidade com 0,0548/100.000 hab, seguida pela Região Sudeste (0,0527/100.000 hab), Região Centro-Oeste (0,0324/100.000 hab), Região Nordeste (0,0280/100.000 hab) e Região Norte (0,0130/100.000 hab). As mulheres compreenderam 53% das mortes. Ocorreram 174 óbitos na faixa etária dos 20-59 anos, 172 em pessoas com 60 anos ou mais, 34 de 0-9 anos e 12 de 10-19 anos.

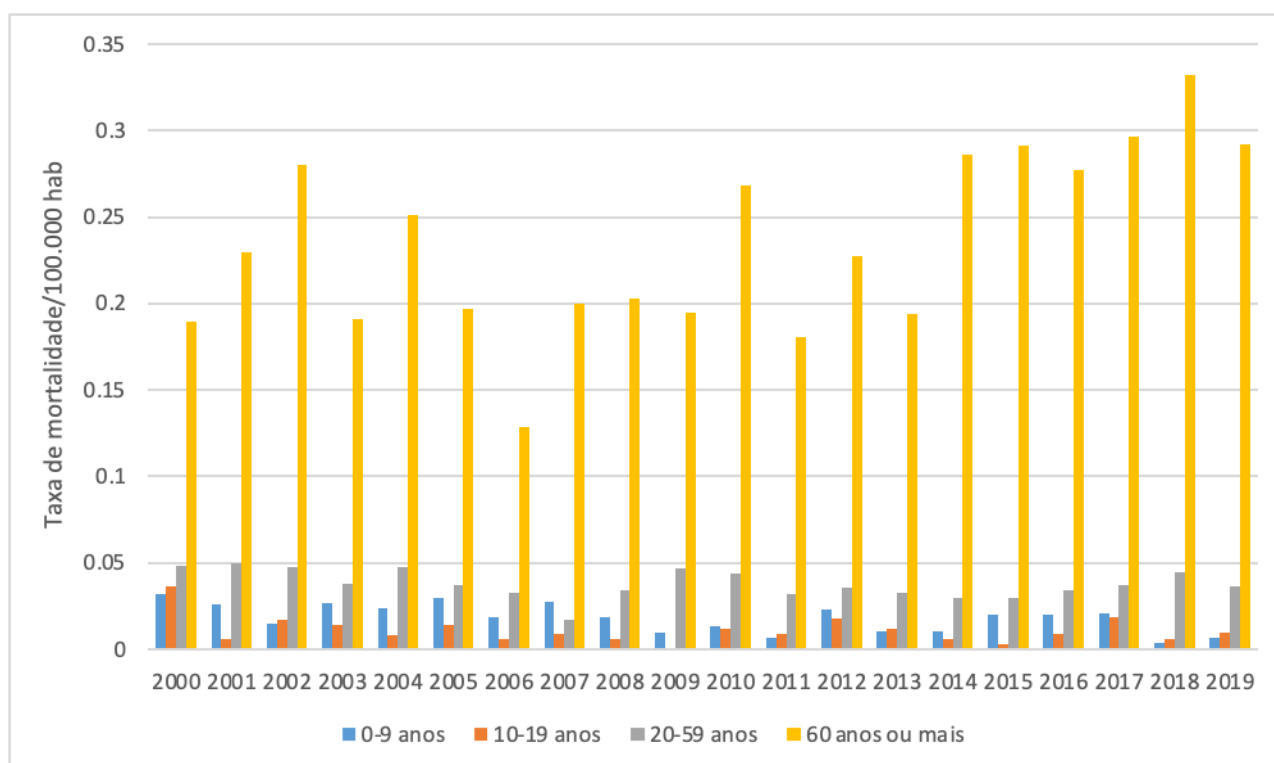
De 2010 a 2014 foram notificados 492 óbitos por RAM. A Região Sudeste apresentou a maior taxa de mortalidade com 0,0718/100.00 hab, seguida pela Região Sul com 0,0590/100.000 hab, Região Centro-Oeste com 0,0403/100.000 hab, Região Norte com 0,0263 e Região Nordeste com 0,0204/100.000 hab. Cinquenta e um por cento dos óbitos ocorreram em mulheres. Os idosos com 60 anos ou mais foram a faixa etária com maior número de notificações com 260, seguida pelos adultos de 20-59 anos com 194, 0-4 anos e 10-19 anos com 19 cada.

De 2015 a 2019 foram notificados 654 óbitos por RAM. A região Sudeste apresentou a maior taxa de mortalidade com 0,0932/100.000 hab, depois Região Centro-Oeste com 0,0737/100.000 hab, Região Nordeste com 0,0537/100.000 hab,

Região Sul com 0,0276/100.000 hab e Região Norte com 0,0201/100.000 hab. Cinquenta e quatro por cento dos óbitos ocorreram no sexo feminino. A faixa etária de 60 anos ou mais apresentou o maior número de óbitos com 403, 20-59 anos com 215, 0-9 anos com 21 e 10-19 anos com 15.

A mortalidade segundo a faixa etária foi representada na Figura 2. Apesar dos adultos (20 a 59 anos) apresentarem um número maior de óbitos durante a primeira década analisada (Figura 1), ao calcularmos as taxas de mortalidade percebemos que o grupo de idosos (60 anos ou mais) supera em pelo menos dez vezes o valor das taxas apresentadas pelas demais faixas etárias.

**Figura 2** – Mortalidade por reações adversas a medicamentos segundo a faixa etária. Brasil, 2000-2019.



Fonte: Louro *et al.*, (2022).

A Frequência e as taxas de mortalidade atribuídas a diferentes medicamentos com base nos códigos Y40-Y59 da CID-10 estão listados na Tabela 1. Os códigos mais notificados foram o Y57 - Outras drogas e medicamentos e as não especificadas com 36,84% (0,382/100.000 hab), Y44 - Substâncias farmacológicas que atuam primariamente sobre constituintes do sangue 11,38% (0,139/100.000 hab), Y45 - Substâncias analgésicas antipiréticas e anti-inflamatórias 10,93% (0,113/100.000 hab), Y48 - Anestésicos e gases terapêuticos 7,39% (0,077/100.000 hab) e Y43 - Substâncias de ação primariamente sistêmicas 6,49% (0,067/100.000 hab).

**Tabela 1** - Mortalidade por reações adversas a medicamentos, segundo o CID-10, Y40 a Y 59. Brasil, 2000-2019.

CID-10	Descrição do Código	N	%	Taxa
Y40	Antibióticos sistêmicos	61	3,05	0,032
Y41	Outros anti-infecciosos e antiparasitários sistêmicos	15	0,75	0,008
Y42	Hormônios e substitutos sintéticos antagonistas NCOP	46	2,30	0,024
Y43	Substâncias de ação primariamente sistêmicas	130	6,49	0,067
Y44	Substâncias farmacológicas que atuam primariamente sobre constituintes do sangue	268	11,38	0,139
Y45	Substâncias analgésicas antipiréticas e anti-inflamatórias	219	10,93	0,113
Y46	Drogas anticonvulsivantes e antiparkinsonianas	22	1,10	0,011
Y47	Sedativos hipnóticos e tranquilizantes	49	2,45	0,025
Y48	Anestésicos e gases terapêuticos	148	7,39	0,077
Y49	Substâncias psicotrópicas NCOP	97	4,84	0,050
Y50	Estimulantes do sistema nervoso central, NCOP	2	0,10	0,001
Y51	Drogas que atuam primariamente s/sistema nervoso autônomo	29	1,45	0,015
Y52	Substâncias que atuam primariamente aparelho cardiovascular	69	3,44	0,036
Y53	Substâncias que atuam primariamente no aparelho gastrointestinal	10	0,50	0,005
Y54	Substâncias atuam primariamente sobre metabolismo água, sais minerais e ácido úrico	20	1,00	0,010
Y55	Substâncias atuam primariamente músculos lisos esqueléticos e aparelho respiratório	18	0,90	0,009
Y56	Substâncias tópicos pele membranas mucosas uso oftálmico, otorrinolaringológico e dentário	20	1,00	0,010
Y57	Outras drogas e medicamentos e as NE	738	36,84	0,382
Y58	Vacinas bacterianas	9	0,45	0,005
Y59	Outras vacinas e substâncias biológicas e as NE	33	1,65	0,017
	Total	2003	100,00	

Fonte: Louro *et al.*, (2022).

#### 4. Discussão

Este estudo detectou a mortalidade por RAM ocorrida na população brasileira entre 2000 e 2019, utilizando os dados do SIM-DATASUS com uma lista de 20 códigos do CID-10 aplicados para selecionar os casos. As mortes por efeitos adversos identificadas pelos códigos Y40 a Y59 do CID-10, são comparáveis a definição de reação adversa a medicamentos da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2009; Edwards & Aronson, 2000).

Vários estudos publicados no final dos anos 1990 e nas duas últimas décadas deste século apontam as RAM como uma importante causa de morte na população mundial. No ano de 2001 foram identificadas 734 mortes relacionadas a RAM na Holanda, com uma taxa de mortalidade de 4,5823/100.000 hab, porém apenas 1% foram notificados espontaneamente ao Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb (van der Hoof, 2006). Em estudo realizado na Inglaterra durante 10 anos (1999-2009) foram encontradas 26.399 mortes relacionadas a pacientes que foram internados devido a pelo menos uma RAM, apresentando 4,7% de fatalidade (Wu *et al.*, 2010). Na Espanha entre 2001 e 2006, 350.835 pacientes foram internados devido a RAM, destes 19.734 morreram, isto significa 0,1% das mortes no período analisado, com uma taxa de mortalidade de 7,67/100.000 hab (Carrasco-Garrido *et al.*, 2010).

Nos Estados Unidos, um estudo semelhante ao nosso considerando a mortalidade por RAM no período de 1999 a 2006, apresentou taxas de mortalidade que variaram de 0.08 a 0.12/100.000 hab (Shepherd *et al*, 2012). Estas taxas de mortalidade se mostraram acima das observadas na nossa pesquisa, pois em sete anos, o número de notificações de óbitos por RAM foi de 2341, 15% a mais que o observado em nosso estudo durante 20 anos, em números absolutos. Em estudo realizado anteriormente no Brasil no período de 2000 a 2014, Santos e Boing (2018) encontraram uma taxa de mortalidade de 0,398/100.000 hab, muito superior as taxas observadas em nosso estudo. Entretanto, a pesquisa deles considerou também as mortes causadas por intoxicações por medicamentos, além das RAM.

Estes estudos mostram como a mortalidade por RAM em nosso país pode estar sendo subnotificada, uma vez que nos estudos supracitados em períodos mais curtos de avaliação, foram encontrados um número de mortes superior ao nosso. Durante os anos de 2018 e 2019 encontramos 283 óbitos causados por RAM, enquanto apenas 53 óbitos foram notificados espontaneamente por hospitais da Rede Sentinela à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2021).

As maiores taxas de mortalidade encontradas nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste podem ser explicadas pela renda *per capita*, pela organização dos serviços de saúde e pela maior ou menor distribuição de locais de aquisição de medicamentos nas diferentes regiões do Brasil. Ao compararmos a taxa média de mortalidade da Região Sudeste do início com a taxa média apresentada ao final do período estudado, observamos um incremento de 80% na mortalidade por RAM, enquanto que na média Brasileira houve um incremento de 36%. Estudos de base populacional sobre utilização de medicamentos no país apontam um maior consumo entre os indivíduos de maior poder aquisitivo (Bertoldi *et al*, 2016), e o rendimento domiciliar *per capita* divulgado pelo IBGE em 2020 mostra os dez estados das regiões Sudeste, Sul, Centro-Oeste, mais o Distrito Federal ocupando as 11 primeiras colocações na classificação decrescente de renda (IBGE, 2020).

A frequência de óbitos no sexo feminino foi superior durante todo o período estudado, diferente do observado por outros estudos onde a mortalidade por RAM foi predominante no sexo masculino (Carrasco-Garrido *et al*, 2010; Shepherd *et al*, 2012; Santos & Boing, 2018).

Foi observado que o grupo de idosos (60 anos ou mais) superou em pelo menos dez vezes o valor das taxas apresentadas pelas demais faixas etárias. Isso se justifica pelo fato de que idosos apresentam maior número de comorbidades e consequentemente passam a utilizar um maior número de medicamentos, aumentando a possibilidade de ocorrência de RAM/EAM nesta população. Este fato também pode ser observado em outros estudos que apresentaram taxas de mortalidade por RAM muito superiores nos grupos de idosos. Na Inglaterra, Patel e Patel (2018) observaram uma prevalência de mortes de 0,01% na pediatria e 0,44% nos idosos. Nos Estados Unidos, 29,5% dos óbitos ocorreram na população com idade de 55-74 anos e 30,4% na população com 75 anos ou mais (Shepherd *et al*, 2012).

Grande porcentagem dos casos relatados não especificavam a classificação do fármaco, o medicamento era “não especificado” (Y57), dificultando a identificação da classe farmacológica envolvida no evento. Similar aos nossos resultados, estudos europeus e americanos também encontraram os códigos Y43, Y44 e Y45 como os principais responsáveis pelas fatalidades na população estudada (Shepherd *et al*, 2012; Wu *et al*, 2010; Wester *et al*, 2008; Waller *et al*, 2005).

## 5. Considerações Finais

O estudo identificou um aumento nas taxas médias de mortalidade por RAM no Brasil, com variações mais elevadas nas regiões de maior renda *per capita*, durante o período de 2000 a 2019, com predomínio de óbitos no sexo feminino e idosos. As taxas mais elevadas foram observadas no grupo de 60 anos ou mais.

A pequena quantidade de registros no período demonstra a necessidade de sensibilização dos profissionais de saúde quanto ao preenchimento das certidões de óbito quando a *causa mortis* estiver relacionada a RAM. A codificação da CID-10

permitiu a categorização pela classe do medicamento. Entretanto, os códigos têm especificidade limitada e não identificam os medicamentos individualmente.

As RAM são uma importante causa de mortalidade no Brasil, pois uma grande parte se constituem de eventos evitáveis. A caracterização da distribuição destes eventos ao longo do tempo no país deve ser estudada com maior aprofundamento, utilizando os dados disponíveis nos sistemas de informação em saúde, melhorando estas informações para o planejamento de medidas de controle e prevenção de novos casos.

## Agradecimentos

O Presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (Capes) – Código de Financiamento – 001.

## Referências

- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2009). Guia Regulatório-ANVISA. Glossário da Resolução RDC N° 04/2009. Brasília.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2021). Notificações de Farmacovigilância, VIGIMED. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acesoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia>
- Auraen, A., L. Slawomirski & N. Klazinga (2018), "The economics of patient safety in primary and ambulatory care: Flying blind", *OECD Health Working Papers*, No. 106, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/baf425ad-en>
- Bénard-Larivière, A., Miremont-Salamé, G., Pérault-Pochat, M. C., Noize, P., Haramburu, F., & EMIR. Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres (2015). Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundamental & clinical pharmacology*, 29(1), 106–111. <https://doi.org/10.1111/fcp.12088>
- Bertoldi A. D., Pizzol T.S., Ramos L.R., Mengue S.S., Luiza V.L., Tavares N.U.L., Farias, M. R., Oliveira, M. A., & Arrais, P. S. D. (2016). Perfil sócio - demográfico dos usuários de medicamentos no Brasil: resultados da PNAUM 2014. *Rev Saúde Pública*, 50 Suppl 2:5s.
- Brvar, M., Fokter, N., Bunc, M., & Mozina, M. (2009). The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department speciality. *BMC clinical pharmacology*, 9, 8. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-9-8>
- Carrasco-Garrido, P., de Andrés, L. A., Barrera, V. H., de Miguel, G. A., & Jiménez-García, R. (2010). Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC health services research*, 10, 287. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-287>
- Cheng, Y., Raisch, D. W., Borrego, M. E., & Gupchup, G. V. (2013). Economic, clinical, and humanistic outcomes (ECHO) of pharmaceutical care services for minority patients: a literature review. *Research in social & administrative pharmacy: RSAP*, 9(3), 311–329. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2012.05.004>
- Correr, C. J., Otuki, M. F., & Soler, O. (2011). Assistência farmacêutica integrada ao processo de cuidado em saúde: gestão clínica do medicamento. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 2(3), 41-49. <https://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232011000300006>
- Classen, D. C., & Metzger, J. (2003). Improving medication safety: the measurement conundrum and where to start. *International journal for quality in health care: journal of the International Society for Quality in Health Care*, 15 Suppl 1, i41–i47. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzg083>
- Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* (London, England), 356(9237), 1255–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
- Gonçalves, S. T., Louro, E., Pedroso, R. B., Soares, A. L. P. de P., & Cuman, R. K. N. (2021). Injúria Hepática Induzida por Medicamentos em Pacientes Hospitalizados. *Research, Society and Development*, 10(16), e70101623236. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i16.23236>
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2020). IBGE divulga o rendimento domiciliar per capita 2020. [https://ftp.ibge.gov.br/Trabalho\\_e\\_Rendimento/Pesquisa\\_Nacional\\_por\\_Amostra\\_de\\_Domicilios\\_continua/Renda\\_domiciliar\\_per\\_capita/Renda\\_domiciliar\\_per\\_capita\\_2020.pdf](https://ftp.ibge.gov.br/Trabalho_e_Rendimento/Pesquisa_Nacional_por_Amostra_de_Domicilios_continua/Renda_domiciliar_per_capita/Renda_domiciliar_per_capita_2020.pdf)
- Lazarou, J., Pomeranz, B. H., & Corey, P. N. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 279(15), 1200–1205. <https://doi.org/10.1001/jama.279.15.1200>
- Martins, A. C., Giordani, F., Guaraldo, L., Tognoni, G., & Rozenfeld, S. (2018). Adverse drug events identified in hospitalized patients in Brazil by International Classification of Diseases (ICD-10) code listings. *Cadernos de saude publica*, 34(12), e00222417. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00222417>
- OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde (2011). Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. OPAS. Rede PAHRF Documento Técnico No 5. Washington, D.C.
- Patel, T. K., & Patel, P. B. (2018). Mortality among patients due to adverse drug reactions that lead to hospitalization: a meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*, 74(6), 819–832. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2441-5>



- Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A. K., Walley, T. J., Farrar, K., Park, B. K., & Breckenridge, A. M. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ (Clinical research ed.)*, 329(7456), 15–19. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7456.15>
- Porto, S., Marins, M., Mendes, W. & Travassos, C. (2010) A magnitude financeira dos eventos adversos em hospitais no Brasil. *Rev Port Saúde Pública*, (10):74-80.
- Pouyanne, P., Haramburu, F., Imbs, J. L., & Bégaud, B. (2000). Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ (Clinical research ed.)*, 320(7241), 1036. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7241.1036>
- Santos, G., & Boing, A. C. (2018). Mortalidade e internações hospitalares por intoxicações e reações adversas a medicamentos no Brasil: análise de 2000 a 2014 [Hospitalizations and deaths from drug poisoning and adverse reactions in Brazil: an analysis from 2000 to 2014]. *Cadernos de saúde publica*, 34(6), e00100917. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00100917>
- Shepherd, G., Mohorn, P., Yacoub, K., & May, D. W. (2012). Adverse drug reaction deaths reported in United States vital statistics, 1999-2006. *The Annals of pharmacotherapy*, 46(2), 169–175. <https://doi.org/10.1345/aph.1P592>
- Silva, L. T., Modesto, A., Amaral, R. G., & Lopes, F. M. (2022). Hospitalizations and deaths related to adverse drug events worldwide: Systematic review of studies with national coverage. *European journal of clinical pharmacology*, 78(3), 435–466. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03238-2>
- van der Hoof, C. S., Sturkenboom, M. C., van Grootheest, K., Kingma, H. J., & Stricker, B. H. (2006). Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug safety*, 29(2), 161–168. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629020-00006>
- Waller, P., Shaw, M., Ho, D., Shakir, S., & Ebrahim, S. (2005). Hospital admissions for 'drug-induced' disorders in England: a study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database. *British journal of clinical pharmacology*, 59(2), 213–219. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02236.x>
- Wester, K., Jönsson, A. K., Spigset, O., Druid, H., & Hägg, S. (2008). Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *British journal of clinical pharmacology*, 65(4), 573–579. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03064.x>
- World Health Organization (2009). The conceptual framework for the international classification for patient safety. [http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf)
- WHOa. World Health Organization (2019). World Health Assembly 72. Patient Safety: global action on patient safety: report by the Director General. Geneva. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/328696>
- WHOb. World Health Organization (2019). 10 Facts on patient safety. Geneva. [https://www.who.int/features/factfiles/patient\\_safety/en/](https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/en/)
- Wu, T. Y., Jen, M. H., Bottle, A., Molokhia, M., Aylin, P., Bell, D., & Majeed, A. (2010). Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 103(6), 239–250. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2010.100113>