

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Farmácia
Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Gabriela Oliveira Buzelin Doria

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS
ENVOLVENDO IDOSOS NO BRASIL

Belo Horizonte

2024

Gabriela Oliveira Buzelin Doria

**EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS
ENVOLVENDO IDOSOS NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Profa. Dra. Djenane Ramalho de Oliveira

Coorientadoras: Profa. Dra. Mariana Martins Gonzaga do Nascimento e Profa. Dra. Cristiane de Paula Rezende

Belo Horizonte

2024

D696e	<p>Doria, Gabriela Oliveira Buzelin. Eventos adversos relacionados a medicamentos envolvendo idosos no Brasil [recurso eletrônico] / Gabriela Oliveira Buzelin Doria. – 2024. 1 recurso eletrônico (65 f. : il.) : pdf</p> <p>Orientadora: Djenane Ramalho de Oliveira. Coorientadoras: Mariana Martins Gonzaga do Nascimento. Cristiane de Paula Rezende.</p> <p>Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.</p> <p>Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.</p> <p>1. Medicamentos – Efeitos colaterais – Teses. 2. Medicamentos – Utilização – Teses. 3. Idosos – Teses. 4. Pacientes – Teses. 5. Erros de medicação – Teses. I. Oliveira, Djenane Ramalho de. II. Nascimento, Mariana Martins Gonzaga do. III. Rezende, Cristiane de Paula. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. V. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD:613.70565</p>
-------	---



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FOLHA DE APROVAÇÃO

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS ENVOLVENDO IDOSOS NO BRASIL

GABRIELA OLIVEIRA BUZELIN DORIA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 12 de agosto de 2024 pela banca constituída pelos membros:

Djenane Ramalho de Oliveira - Orientador (FAFAR-UFMG)
Cristiane de Paula Rezende - Coorientadora (Prefeitura de Ouro Preto)
Mariana Martins Gonzaga do Nascimento - Coorientadora (FAFAR-UFMG)
Mario Borges Rosa (FHEMIG)
Caryne Margotto Bertollo (UFMG)



Documento assinado eletronicamente por **Mariana Martins Gonzaga do Nascimento, Servidor(a)**, em 13/08/2024, às 13:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cristiane de Paula Rezende, Usuário Externo**, em 16/08/2024, às 14:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Caryne Margotto Bertollo, Professora do Magistério Superior**, em 17/08/2024, às 07:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mario Borges Rosa, Usuário Externo**, em 19/08/2024, às 16:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Djenane Ramalho de Oliveira, Chefe de departamento**, em 23/08/2024, às 13:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3404369** e o código CRC **A7DE7E69**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me conceder sabedoria e a perseverança necessárias para viver esse processo em suas múltiplas etapas. Sem a Sua graça, nada disso seria possível.

Quero expressar minha profunda gratidão aos meus mentores, Mariana, Djenane e Cristiane, por sua orientação, ensinamentos e por acreditarem no meu trabalho. Professora Mariana, seu apoio constante e suas sábias palavras desde o início da minha trajetória acadêmica me motivaram a superar cada desafio encontrado e alcançar meus objetivos. Cada contribuição foi inestimável para o desenvolvimento desta dissertação. Vocês me inspiram como profissional, mas sobretudo, como pessoa.

Agradeço ao meu marido Viktor, pela paciência, compreensão e apoio incondicional em todos os momentos. Sua presença foi fundamental para que eu pudesse enfrentar meus medos e estar cada vez mais próxima dos meus objetivos. Obrigada por ser o meu maior incentivador!

Aos meus pais, expresso minha eterna gratidão pelo incentivo depositado em mim ao longo dessa jornada. Vocês sempre foram meu alicerce e fonte de inspiração. Me orgulho em dizer que por causa de vocês, eu enxerguei a janela de oportunidades e saberes que o estudo é capaz de me proporcionar.

À minha irmã, agradeço pelo companheirismo e compreensão durante todo esse processo, mesmo com tanta distância geográfica, você foi um grande conforto nos momentos de dificuldade.

Aos meus parceiros de estudo, em especial Juliana, te agradeço pela parceria, apoio em múltiplos âmbitos e por tornar esta caminhada mais leve e enriquecedora. Sua amizade e suporte foram essenciais para mim.

Obrigada UFMG e PPGMAF pela oportunidade de cursar uma pós-graduação com um ensino totalmente gratuito, público e de qualidade.

RESUMO

A utilização de medicamentos é complexa e envolve o risco da ocorrência de danos. Nesse contexto, eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) compreendem uma das possíveis consequências do processo de utilização de medicamentos, sendo incidentes que envolvem sempre a ocorrência de danos. Sabe-se que EAM ocorrem frequentemente entre pessoas idosas, sendo esta considerada uma população de alto risco para ocorrência de danos decorrentes de uso de medicamentos, devido a suas características fisiológicas, patológicas e decorrentes da complexidade de sua farmacoterapia. Entretanto, estudos que descrevam a ocorrência de EAM envolvendo idosos no Brasil são escassos. O objetivo deste estudo é descrever as suspeitas de EAM envolvendo idosos notificadas no sistema VigiMed da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Para tal, foi realizado um estudo descritivo, referentes às notificações realizadas entre 01/01/2019 e 31/03/2023, relativas a idosos (idade \geq 60 anos) e medicamentos. Caracterizou-se por meio de estatística descritiva as notificações (por mês, tipo de notificação, tipo de notificador e categorias pertencentes ao “A PINCH”); os pacientes envolvidos (sexo, faixa etária) e as reações/sintomas (“graves” ou “não graves”, aquelas que envolveram “ameaça a vida” ou “óbito”, Sistema Órgão Classe – SOC e erros de medicação). Identificou-se um total de 161.685 notificações de suspeitas de EAM, sendo 34.319 (21,2%) destas, correspondentes a pessoas idosas. A maioria das notificações (74,4%, n=25.524) tinha pelo menos um profissional da saúde como notificador. A maioria das suspeitas de EAM esteve relacionada a idosos do sexo feminino (58,5%, n=20.089). A maior parte das notificações continha pelo menos uma reação/sintoma “grave” (52,0%; n=17.838) e 61,7% (n=21.173) delas envolviam medicamentos compreendidos no mnemônico “A PINCH”. A análise de desproporcionalidade revelou que os idosos não só apresentaram uma proporção maior de notificações contendo reações/sintomas graves em comparação aos adultos (ROR = 1,35; IC^{95%} 1,31-1,39), como também a proporção de notificações contendo medicamentos pertencentes à lista “A PINCH” foi maior no grupo de idosos frente aos adultos (ROR = 1,58; IC^{95%} 1,53-1,62). A partir deste estudo, foi possível analisar os EAM envolvendo idosos, ressaltando a necessidade de medidas sistêmicas eficazes para minimizar os riscos de EAM, especialmente entre os idosos, e assim garantir uma melhor segurança no uso de medicamentos nessa faixa etária.

Palavras-chave: efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos; idosos; farmacovigilância; segurança do paciente, erros de medicação.

ABSTRACT

The use of medications is complex and involves the risk of harm. In this context, adverse drug-related events (ADE) comprise one of the possible consequences of the process of using medications, being incidents that always involve the occurrence of damage. It is known that ADEs frequently occur among elderly people, who are considered a high-risk population for damage resulting from the use of medications, due to their physiological and pathological characteristics and the complexity of their pharmacotherapy. However, studies describing the occurrence of ADE involving elderly people in Brazil are scarce. The objective of this study is to describe suspected ADEs involving elderly people reported in the VigiMed system of the National Health Surveillance Agency (Anvisa). To this end, a descriptive study was carried out, referring to notifications made between 01/01/2019 and 03/31/2023, relating to elderly people (age ≥ 60 years) and medications. Notifications were characterized using descriptive statistics (by month, type of notification, type of notifier and categories belonging to “A PINCH”); the patients involved (gender, age group) and the reactions/symptoms (“serious” or “non-serious”, those that involved “life-threatening” or “death”, System Organ Class – SOC and medication errors). A total of 161,685 notifications of suspected ADEs were identified, 34,319 (21.2%) of which corresponded to elderly people. The majority of notifications (74.4%, $n=25,524$) had at least one health professional as the notifier. The majority of suspected ADEs were related to elderly women (58.5%, $n=20,089$). Most reports contained at least one “serious” reaction/symptom (52.0%; $n=17,838$) and 61.7% ($n=21,173$) of them involved medications included in the mnemonic “A PINCH”. The disproportionality analysis revealed that the elderly not only had a higher proportion of reports containing severe reactions/symptoms compared to adults (ROR = 1,35; IC^{95%} 1,31-1,39) but also the proportion of reports containing medications belonging to the “A PINCH” list was higher in the elderly group compared to adults (ROR = 1,58; IC^{95%} 1,53-1,62). From this study, it was possible to analyze ADEs involving elderly people, highlighting the need for effective systemic measures to minimize the risks of ADEs, especially among the elderly, and thus guarantee better safety in the use of medications in this age group.

Keywords: drug-related side effects and adverse reactions; adverse drug reaction reporting systems; aged; pharmacovigilance; patient safety; medication errors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Objetivos específicos do Desafio Global para Segurança do Paciente da Organização Mundial da Saúde - Medicação sem Danos.....	19
Quadro 2 - Mnemônico “A PINCH” - Medicamentos prioritários para o Terceiro Desafio Global em Segurança do Paciente, “Medicação Sem Danos”.....	22
Figura 1 - Frequência de notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM), graves e não graves envolvendo pessoas idosas no VigiMed por mês.....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características das notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) envolvendo pessoas idosas (N=34.319). Brasil, janeiro de 2019 a março de 2023.....	53
Tabela 2 - Frequência das reações/sintomas registradas nas notificações envolvendo pessoas idosas reportadas no sistema VigiMed, conforme o nível sistema órgão classe (SOC) da classificação <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA). Brasil, janeiro de 2019 a março de 2023.....	54
Tabela 3 - Reações/sintomas descritas em notificações envolvendo pessoas idosas classificadas como erros de medicação de acordo com o <i>High Level Term</i> (HLT) (n=4.718). Brasil, janeiro de 2019 a março de 2023.....	55

LISTA DE SIGLAS

AGS	<i>American Geriatrics Society</i>
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
A PINCH	A – anti-infecciosos, P – potássio e outros eletrólitos, I – insulina, N – narcóticos e outros sedativos, C – quimioterápicos do inglês <i>chemotherapeutice imunossuppressores</i> , H – heparinas e agentes anticoagulantes
APS	Atenção Primária à Saúde
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
COVID-19	<i>Corona Virus Disease – 2019</i>
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
EAM	Evento Adverso a Medicamento
EM	Erros de Medicação
EUA	Estados Unidos da América
FAERS	<i>Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System</i>
HLTG	<i>High Level Group Term</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICH	<i>The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IM	Interação Medicamentosa
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
ISMP	Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos
MEDDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MPI	Medicamento Potencialmente Inapropriado
MPP	Medicamentos Potencialmente Perigosos
OE	Objetivo Estratégico
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde

PAHO	<i>Pan American Health Organization</i>
PIDM	<i>Program for International Drug Monitoring</i>
PNSP	Programa Nacional de Segurança do Paciente
RAM	Reação Adversa a Medicamento
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SOC	<i>System Organ Class</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
WHA	World Health Assembly
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	12
1.1 <i>Segurança no Uso de Medicamentos</i>.....	12
1.1.1 Segurança dos medicamentos no contexto brasileira.....	15
1.1.2 Desafio Global de Segurança do Paciente “Medicação sem Danos”.....	18
<i>1.1.2.1 Polifarmácia</i>	<i>16</i>
<i>1.1.2.2 Transição do Cuidado</i>	<i>16</i>
<i>1.1.2.3 Situação de alto risco</i>	<i>17</i>
1.1.3 Plano Global de Segurança do Paciente.....	21
1.2 <i>Envelhecimento populacional</i>.....	24
1.2.1 Segurança no Uso de Medicamentos entre idosos.....	25
2 OBJETIVOS.....	27
2.1 <i>Objetivo geral</i>.....	27
2.2 <i>Objetivos específicos</i>.....	27
3 MÉTODOS.....	28
3.1 <i>Desenho do estudo</i>.....	26
3.2 <i>Fonte de Dados e Coleta</i>.....	28
3.3 <i>Notificações de suspeitas de EAM envolvendo pessoas idosas</i>.....	27
3.4 <i>Reações/sintomas envolvidas nas notificações</i>	27
3.5 <i>Análise dos dados</i>	28
4 ARTIGO DE RESULTADOS	29
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
6 CONCLUSÕES	56
REFERÊNCIAS.....	57

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Os medicamentos configuram uma importante ferramenta terapêutica no processo de atenção à saúde. Além disso, contribuem de forma considerável à sobrevivência dos pacientes (CONASS, 2011). No entanto, a utilização de medicamentos é complexa e envolve o risco da ocorrência de danos (PAHO, 2011; WHO 2017). Nesse contexto, eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) compreendem uma das possíveis consequências do processo de utilização de medicamentos, sendo incidentes que envolvem sempre a ocorrência de danos (WHO, 2005; WHO, 2009).

Sabe-se que EAM envolvem frequentemente extremos etários, se destacando pessoas idosas, sendo esta considerada uma população de alto risco para ocorrência de danos decorrentes do uso de medicamentos, devido às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas ocasionadas pelo processo de envelhecimento (WHO, 2017; Silva *et al.*, 2012; Mota *et al.*, 2019; WHO, 2019). Adicionalmente, esta população apresenta múltiplos problemas de saúde, com alta prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que os leva a utilizar numerosos medicamentos, elevando ainda mais os riscos de desfechos negativos atrelados ao uso desses produtos (ISMP, 2018).

No cenário brasileiro e internacional, evidencia-se um elevado número de notificações de eventos adversos entre pessoas com idade superior ou igual a 65 anos (Pretorius *et al.*, 2013; Mota *et al.*, 2019). Um estudo baseado em notificações registradas no sistema VigiMed da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) demonstrou que grande parte delas era grave e envolvia pessoas idosas, sendo observado o triplicar no número de notificações após o início da pandemia (Souza *et al.*, 2022).

No entanto, ainda existem poucos estudos que analisam a ocorrência de EAM entre idosos no contexto nacional. Frente a isso, é essencial realizar estudos que forneçam informações sobre a segurança do uso de medicamentos na população geriátrica.

1.1 Segurança no Uso de Medicamentos

Os danos relacionados a medicamentos são historicamente frequentes em todo o mundo (Thomas *et al.*, 2000; Alhawassi *et al.*, 2014; Mudigubba, *et al.*, 2018; O'mahony *et al.*, 2018).

No entanto, na década de 1950, a tragédia da talidomida trouxe maior atenção a esse tipo de incidente. Isso porque apesar de algumas publicações questionarem a segurança da administração da talidomida em gestantes (Oliveira; Bermudez; Souza, 1999 apud Mokhiber, 1995, p. 373), este medicamento era largamente utilizado como sedativo e antiemético, inclusive por gestantes (Bosch, 2012).

Com a ampla comercialização em diversos países, começaram a surgir relatos de teratogenia, sendo identificados aproximadamente 10.000 casos de crianças nascidas com focomelia na década de 1960. Isso levou à proibição da talidomida em vários países em 1961 (Sevalho, 2001; Kim, Scialli, 2011). Esse evento trágico destacou a necessidade de testes pré-comercialização mais rigorosos e de regulamentação da restrição do uso de medicamentos sem evidências robustas de eficácia e segurança, especialmente em populações de alto risco como gestantes e crianças (Sevalho, 2001; WHO, 2017).

Em resposta a este cenário, durante a 16ª Assembleia Mundial da Saúde em 1963, houve um consenso para a coleta sistemática de informações sobre eventos adversos graves durante o desenvolvimento e após a comercialização de medicamentos (WHO, 2022). Essa decisão levou à criação do Programa para Monitorização Internacional de Medicamentos da OMS (PIDM) em 1968, do qual o Brasil é membro (WHO, 2022). Os membros do programa enviam relatórios de eventos adversos para o banco de dados global da OMS. Até outubro de 2021, mais de 28 milhões de notificações haviam sido registradas (WHO, 2022).

Ainda na década de 1960, ficou evidenciada a importância da farmacovigilância, sendo ressaltada a necessidade crítica de avaliar a segurança dos produtos farmacêuticos ao longo de todo o seu ciclo, desde a aprovação até a comercialização globalmente (Sevalho, 2001). Seguindo esta perspectiva, é importante assinalar que o conceito de farmacovigilância evoluiu historicamente. Em 1993, Laporte & Carné conceituaram a farmacovigilância como o conjunto de atividades destinadas a identificar e avaliar os efeitos do uso agudo e crônico de tratamentos farmacológicos na população ou em subgrupos específicos. Em 2002, a Organização Mundial da Saúde (OMS) atualizou este conceito, definindo farmacovigilância de forma mais abrangente como o conjunto de atividades destinadas à avaliação, detecção, compreensão e prevenção de eventos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos (WHO, 2002; OPAS, 2011; ANVISA, 2022). O objetivo dessa ciência é detectar e comunicar problemas relacionados a medicamentos, avaliar benefícios, danos, eficácia e riscos,

promovendo a prevenção de danos e potencializando os benefícios (WHO, 2002; WHO, 2008; ANVISA, 2022).

Ainda no século XX, no ano de 1999, o relatório do *Institute of Medicine* (IOM), intitulado por “Errar é Humano”, do inglês “*To Err is Human*”, revelou o impacto de eventos adversos relacionados à assistência à saúde, elucidando a necessidade de maiores esforços na promoção da segurança do paciente e na segurança do uso de medicamentos (IOM, 2000; ISMP, 2018). À época, foram avaliados os então denominados “erros médicos” com danos, que atualmente, pelo seu caráter multifatorial e multidisciplinar, recebem o nome de “eventos adversos”, sendo conceituados como incidentes que resultam em danos à saúde (Ministério Da Saúde, 2013).

Entre esses incidentes, tem-se aqueles nomeados por EAM, conceituados como “qualquer dano ou injúria não intencional relacionado a medicamentos, seja pelo uso ou pela omissão de tratamento quando necessário” (Falconer *et al.*, 2018). É importante ressaltar que, para ser considerado um evento adverso, o medicamento ou a intervenção não necessariamente tem relação causal com o evento (WHO, 2009; Falconer, 2018). Este acontecimento também pode resultar em diferentes desfechos, incluindo o agravamento de uma doença existente, a ausência de melhora esperada no estado de saúde, o surgimento de uma nova doença ou a mudança de uma função orgânica (WHO, 2005; WHO, 2009). Os EAM podem advir de erros de medicação que levam a dano, bem como de reações adversas a medicamentos (RAM). Erros de medicação (EM) são, de acordo com *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (2019):

Qualquer evento evitável que possa causar ou induzir ao uso inadequado de medicamentos ou danos ao paciente enquanto o medicamento está sob os cuidados do profissional de saúde, do paciente ou do consumidor. Tais eventos podem estar relacionados à prática profissional, aos produtos, procedimentos e sistemas de saúde, incluindo prescrição, comunicação entre profissionais, rotulagem, embalagem, nomenclatura, composição, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e uso.

Por definição, um erro de medicação é sempre evitável, podendo decorrer de falhas em um ou múltiplos estágios do processo de uso de medicamentos, tais como: prescrição, dispensação, preparo, armazenamento, distribuição, administração, monitorização, assim como suas interfaces, como a comunicação e a transcrição (WHO, 2009; Lisby *et al.*, 2010).

As RAM, por sua vez, são definidas como a resposta a um produto medicinal que é nociva e não-intencional e que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos para

finalidade profilática, diagnóstica, tratamento ou modificação de funções fisiológicas (PAHO, 2011). Estas, podem ocasionar desde consequências de pouca relevância clínica ao paciente até prejuízos graves como hospitalização, incapacitação ou morte, sendo então denominadas reação adversa grave (Ashp, 1995; Moore *et al.*, 1998; Wu *et al.*, 2012).

Portanto, independentemente do tipo de EAM, é imperativo que este seja notificado, estudado e descrito com o intuito de compreender a frequência com que ocorrem, suas principais causas, consequências e as possíveis formas de prevenção. Em adição, destaca-se a necessidade de uma equipe de saúde qualificada que preste assistência integral à saúde do paciente, bem como atenda às suas necessidades de forma segura e eficaz.

1.1.1 Segurança dos medicamentos no contexto brasileiro

No Brasil, ao longo das décadas, observou-se uma evolução das regulamentações e iniciativas voltadas para a promoção da segurança do paciente. Em 1976, houve a promulgação da Lei nº 6.360, que estabeleceu as bases para a vigilância sanitária de medicamentos, insumos farmacêuticos, cosméticos, saneantes e correlatos. Essa legislação introduziu requisitos rigorosos para o registro e comercialização desses produtos, assegurando que fossem seguros, eficazes e de qualidade antes de serem disponibilizados no mercado. Com isso, estabeleceu-se um marco regulatório essencial para proteger a saúde pública e garantir que os produtos comercializados no país atendessem a padrões de segurança e eficácia reconhecidos internacionalmente (BRASIL, 1976).

Posteriormente, em 1998, a Portaria nº 3.916 instituiu a Política Nacional de Medicamentos, concentrando-se não apenas na regulação, mas também no acesso da população a medicamentos essenciais e no estímulo à produção nacional. Para isso, foi definida a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que compreende uma lista de medicamentos prioritários que devem ser disponibilizados no Sistema Único de Saúde (SUS). Essa política reforçou, ainda, a importância da regulação e controle de qualidade dos medicamentos, alinhando-se aos princípios de segurança e eficácia estabelecidos pela legislação vigente em prol da promoção do uso racional de medicamentos (BRASIL, 1998). Ainda nessa década a Anvisa, teve sua criação instituída a partir da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro 1999, esta organização tem por finalidade institucional promover a proteção da saúde

da população, por intermédio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados (BRASIL, 1999). A década em questão foi marcada por importantes frentes no tocante a segurança do paciente e o uso seguro de medicamentos.

Um avanço importante no âmbito da farmacovigilância foi a implementação do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) a partir de março de 2008. Este sistema tinha como intuito reunir informações qualificadas diretamente na forma de banco de dados. Esse banco de dados passou a receber notificações de eventos adversos de profissionais de saúde ou de usuários por meio eletrônico. Os primeiros faziam a notificação diretamente pelo estabelecimento de saúde, enquanto os usuários deviam se cadastrar e preencher um formulário próprio, que também precisava ser enviado eletronicamente. Era possível ainda reportar os eventos adversos à Visa local, que deveria, por sua vez, repassar a informação à Anvisa e fiscalizar a comercialização desses produtos (Balbino; Dias, 2010).

Em 2013, foram publicadas duas importantes regulamentações focadas na segurança do paciente, o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) e a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 36. O PNSP promoveu a implementação de gestão de risco e Núcleos de Segurança do Paciente nos estabelecimentos de saúde, envolvendo pacientes e familiares, além de difundir conhecimentos sobre segurança (BRASIL, 2013a). Já a RDC nº 36 instituiu um Programa de Segurança do Paciente (PSP) obrigatório nas instituições de saúde, reforçando a notificação de eventos adversos e a adoção de protocolos de segurança (BRASIL, 2013b).

No mesmo ano, a RDC nº 53 altera a RDC Nº 36, de 25 de julho de 2013 que institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências, estabelecendo a partir de então que os serviços de saúde abrangidos teriam um prazo de 180 dias, a partir da data de sua publicação, para estruturar os Núcleos de Segurança do Paciente (NSP) e elaborar o Plano de Segurança do Paciente (PSP). Além disso, deveriam começar a notificar mensalmente os eventos adversos dentro de 210 dias após a publicação da resolução (BRASIL, 2013c).

A partir de dezembro de 2018, o sistema Notivisa se destina, exclusivamente, para o registro de problemas relacionados ao uso de tecnologias e a processos assistenciais, incluindo queixas técnicas de medicamentos e produtos de saúde, incidentes e eventos adversos não

relacionados a medicamentos e vacinas (ANVISA, 2022). Já os eventos adversos envolvendo medicamentos ou vacinas passaram a ser notificados por meio do sistema VigiMed (ANVISA, 2022). Este sistema adotado pela Anvisa, recebe notificações realizadas voluntariamente por cidadãos, profissionais e serviços de saúde. O sistema VigiMed é uma adaptação do sistema *VigiFlow*, disponibilizado pela OMS (WHO, 2022; ANVISA, 2022), que utiliza a terminologia *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) para descrever as reações/sintomas envolvidos nas notificações. Essa terminologia médica é altamente específica e padronizada, utilizada com o intuito de facilitar o intercâmbio internacional de informações regulatórias sobre produtos médicos usados por seres humanos.

A ferramenta MedDRA foi desenvolvida pelo *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), sendo utilizada amplamente por autoridades reguladoras, empresas farmacêuticas, organizações de pesquisa clínica e profissionais de saúde, uma vez que seu uso permite uma melhor proteção da saúde dos pacientes em escala global. Os produtos cobertos pela terminologia MedDRA incluem medicamentos, produtos biológicos, vacinas e produtos resultantes da combinação de medicamentos com dispositivos médicos. Esta ferramenta está integrada ao VigiMed, estando disponível para utilização no registro, na documentação e no monitoramento de segurança de produtos médicos (ANVISA, 2020; MEDDRA, 2023).

Ainda no cenário brasileiro, visando garantir qualidade e segurança nos serviços oferecidos, em 2020, foi publicada a RDC nº 406, que dispôs sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, promovendo a melhoria contínua no que tange à segurança dos produtos farmacêuticos (BRASIL, 2020).

Essas legislações e iniciativas refletem o fortalecimento do sistema de saúde, elevando os padrões de segurança e qualidade, enquanto responde às demandas crescentes e as dificuldades inerentes à saúde pública. Apesar dos avanços descritos, ainda, são necessárias iniciativas em escala mundial para promover o uso seguro de medicamentos.

1.1.2 Desafio Global de Segurança do Paciente “Medicação sem Danos”

Em resposta ao histórico relacionado aos eventos adversos em geral, em 2004, a OMS lançou a Aliança Mundial para a Segurança do Paciente (WHO, 2019), que apresentou como objetivo organizar os conceitos e definições sobre segurança do paciente, bem como propor medidas para redução dos riscos e diminuição dos eventos adversos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Para a OMS, a segurança do paciente seria a redução ao mínimo aceitável do risco de dano desnecessário associado ao cuidado de saúde, incluindo aqueles relacionados a medicamentos (PAHO, 2011).

No tocante aos EAM, reconhecendo o alto risco de danos associado ao uso de medicamentos, em 2017, a OMS instituiu o terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente, fomentando o desenvolvimento de ferramentas e estratégias para a prevenção de danos e a identificação de áreas de risco para a segurança do paciente (WHO, 2017). Intitulado “Medicação sem Danos” ou “*Medication Without Harm*”, em inglês, o desafio estipula formas de ampliar a segurança no uso de medicamentos. Assim, a OMS tem por desafio o pleno envolvimento dos Estados-Membros e dos demais organismos profissionais pelo mundo para o alinhamento ao propósito maior, redução de danos associados ao processo de utilização de medicamentos (WHO, 2017; ISMP, 2018).

O terceiro desafio visava a redução de danos graves e evitáveis relacionados ao uso de medicamentos em 50%, em todo o mundo nos cinco anos após sua criação. Para tal, o desafio contou com cinco objetivos específicos, de acordo com o Quadro 1.

Quadro 1 – Objetivos específicos do Desafio Global para Segurança do Paciente da Organização Mundial da Saúde - Medicação sem Danos

Avaliar	Natureza e estrutura dos danos evitáveis, a fim de fortalecer os sistemas de monitoramento para detectar e rastrear danos.
Criar	Plano de ação focado nos pacientes, profissionais e países membros a fim de promover a implantação de progressos na prescrição, preparo, administração, dispensação, administração e monitoramento de medicamentos.
Desenvolver	Guias, documentos, tecnologias e ferramentas que subsidiem a criação de sistemas de utilização de medicamentos mais seguros, que originem diminuição na ocorrência de erros de medicação.
Engajar	Envolvidos, parceiros, indústria quanto aos problemas da segurança no uso de medicamentos, para que atuem de modo mais ativo na redução de problemas relacionados a medicamentos.

Empoderar	Pacientes, familiares e cuidadores a fim de que participem de forma ativa e engajada naquilo que tange ao cuidado em saúde, questionando, identificando erros e gerenciando os medicamentos.
------------------	--

Fonte: Adaptado de WHO, 2017.

As ações concernentes ao desafio englobam três categorias principais que possuem direcionamentos específicos, são elas: áreas prioritárias, programas de desenvolvimento e ações globais. Importante destacar que as ações prioritárias englobam situações nas quais a população idosa está frequentemente inserida.

1.1.2.1 Polifarmácia

A polifarmácia (uso contínuo de cinco ou mais medicamentos ao mesmo tempo) está presente na terapêutica de muitos pacientes. Certamente, em muitos casos o uso de múltiplos medicamentos é necessário. No entanto, deve-se considerar que existe uma maior probabilidade de ocorrência de RAM, erros de medicação, interações medicamentosas e dificuldade de adesão ao tratamento. Por isso, garantir que os pacientes em uso de múltiplos medicamentos tenham um maior benefício do que os riscos envolvidos deve ser prioridade (WHO, 2017).

Por sua vez, a frequente exposição à polifarmácia entre idosos aumenta a chance de uso de medicamentos com carga anticolinérgica elevada, medicamentos potencialmente inapropriados (MPI), e ocorrência de interações medicamentosas, aumentando, assim, a possibilidade de ocorrência de desfechos negativos frequentes nessa população (O'Mahony *et al.*, 2020; Davies *et al.*, 2020; Valencia *et al.*, 2018).

1.1.2.2 Transição do Cuidado

O deslocamento dos pacientes entre os profissionais ou mesmo instalações físicas findando o cuidado em saúde se consolidam como transição do cuidado. Assim, deslocar-se entre setores de determinado ambiente hospitalar, entre instituições de saúde, entre o médico da atenção primária a um da atenção secundária, ou mesmo entre profissionais em transferência de plantão, são situações de transição do cuidado, configurando um evento extremamente frequente. Esse cenário pode aumentar a chance de erros uma vez que novos diagnósticos,

tratamentos ou procedimentos, podem ocorrer diante de falhas de comunicação, originando então erros graves e fatais.

O processo de envelhecimento e a presença de comorbidades decorrentes de condições crônicas, contribuem para o aumento do acesso aos serviços de saúde (Petrocini *et al.*, 2020). De fato, os idosos configuram uma população que frequentemente passa por transição do cuidado e por isso, apresentam maior risco de exposição a incidentes de segurança (WHO, 2017). Além disso, frequentemente, as transições são acompanhadas por alterações no estado de saúde dos pacientes, que podem se relacionar a um novo diagnóstico, tratamento ou uma mudança no seu status funcional, que afete sua capacidade para gerir suas próprias condições fora do ambiente de cuidados de saúde. Assim, a transição do cuidado aumenta a ocorrência de erros de medicação, sobretudo erros de comunicação que podem causar danos graves aos pacientes (ISMP, 2019).

1.1.2.3 Situação de alto risco

Algumas situações expõem os pacientes a maior risco de EAM, sendo consideradas situações de alto risco no tocante ao Desafio “Medicação sem Danos”. A exemplo, tem-se que pacientes hospitalizados têm maior risco de sofrer EAM em comparação com pacientes ambulatoriais, devido a apresentarem, geralmente, contexto de saúde mais grave, farmacoterapia mais complexa, uso de medicamentos potencialmente perigosos e potencial falência de órgãos (WHO, 2017; ISMP, 2018).

Além disso, extremos etários, como idosos e pacientes pediátricos são mais vulneráveis a desfechos negativos relacionados ao uso de medicamentos (WHO, 2017). Durante o processo de envelhecimento ocorrem alterações morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e psicológicas no indivíduo, que determinam a perda progressiva de sua capacidade de adaptação ao meio ambiente, e explicam a elevada prevalência de múltiplas doenças crônicas e a utilização de vários medicamentos. Nos idosos, essas doenças, frequentemente, podem contribuir para o comprometimento da sua capacidade funcional, dificultando ou impedindo o desempenho de suas atividades cotidianas, interferindo na sua participação na sociedade e na sua autonomia, com impacto significativo na qualidade de vida (Pinto *et al.*, 2016; Vieira *et al.*, 2023).

Também é considerada situação de alto risco, o uso de grupos específicos de medicamentos. Isso porque certos medicamentos possuem maior risco de provocar danos significativos ao paciente em decorrência de uma falha no processo de utilização, sendo por isso, categorizados como medicamentos potencialmente perigosos (MPP), também conhecidos como medicamentos de alta vigilância (ISMP, 2018). Os MPP devem ser alvo de ações prioritárias, pois os erros associados a esses grupos de medicamentos tendem a ter consequências mais graves, podendo ocasionar danos permanentes ou a morte (ISMP, 2019). Frente a isso, a OMS no documento intitulado por *Medication Safety in High-risk Situations* propôs o acrônimo “A *PINCH*” (WHO, 2019) (Quadro 2).

Quadro 2 - Mnemônico “A *PINCH*” - Medicamentos prioritários para o Terceiro Desafio Global em Segurança do Paciente, “Medicação Sem Danos”

Letra	Categoria de Medicamento
A	Antimicrobianos
P	Potássio (Cloreto de Potássio Concentrado)
I	Insulina
N	Narcóticos (Opioides, Benzodiazepínicos, Anestésicos)
C	<i>Chemotherapeutic Agents</i> (Antineoplásicos)
H	Heparina e Anticoagulantes

Fonte: Adaptado de ISMP Brasil, 2019.

Para identificar os medicamentos mais envolvidos em erros com danos ao paciente, o ISMP dos Estados Unidos realiza, periodicamente, a consulta aos principais bancos de dados americanos de notificação de erros de medicação, especialmente os relatórios de erros apresentados pelo *National Medication Errors Reporting Program*. Além disso, o ISMP avalia relatos na literatura de erros de medicação com dano ao paciente, estudos que identificam os medicamentos mais frequentemente envolvidos e informações fornecidas por profissionais e especialistas em segurança, tendo o seu reconhecimento atestado pela OMS (ISMP, 2019).

1.1.3 Plano Global de Segurança do Paciente

Atendendo aos objetivos de segurança do paciente, uma prioridade na agenda da saúde à escala mundial, a 72ª Assembleia Mundial da Saúde, ocorrida em 2019, resultou na publicação

da resolução 72.6 sobre ação global de segurança do paciente, que determinava que fosse desenvolvido um plano de ação global para o tema (WHO, 2019). A resolução ressaltou a necessidade de colaboração com todos os parceiros relevantes para promoção, priorização e inclusão dos aspectos relacionados à segurança do paciente nas políticas de saúde (WHO, 2019). Foi também preconizada a construção de um Plano de Ação Global para a Segurança do Paciente, referente ao período de 2021-2030, elaborado pela OMS e aprovado para implementação na 74ª Assembleia Mundial da Saúde decorrida em maio de 2021 (WHO, 2021).

O Plano Global para a Segurança do Paciente 2021-2030, em inglês, *Global Patient Safety Action Plan 2021-2030* da OMS foi fruto de um processo participativo com a contribuição de especialistas internacionais reconhecidos na área da segurança do paciente. Esse plano tem como visão um mundo no qual ninguém seja prejudicado na assistência à saúde e que cada paciente receba cuidados seguros, de forma respeitosa, em cada momento e em qualquer lugar. Sua missão é impulsionar políticas, estratégias e ações, baseadas na ciência, na experiência do paciente, no desenho dos sistemas e no estabelecimento de parcerias, para eliminar todas as fontes de riscos e danos evitáveis para os pacientes e profissionais de saúde. Para isso, o objetivo deste plano estratégico é mitigar e reduzir, o máximo possível, o dano evitável resultante da prestação de cuidados de saúde não seguros em todo o mundo (WHO, 2019; WHO, 2021).

A garantia da segurança do paciente na prestação de cuidados de saúde é uma responsabilidade de todos, sem exceção, que requer uma participação ativa de todos os atores envolvidos no processo, ou seja, os próprios pacientes e suas famílias, instituições de saúde, organizações governamentais ou não governamentais, do setor público ou privado, governos e organizações internacionais (WHO, 2021). Assim, para a implementação e execução desse Plano, são considerados parceiros fundamentais:

- Os governos de cada país;
- Todas as unidades de saúde, em todos os níveis de prestação de cuidados, independentemente do seu âmbito de atividade;
- Diversos parceiros, como organizações não governamentais, associações de pacientes, grupos profissionais, sociedades científicas, instituições acadêmicas e na área da investigação, organizações da sociedade civil, entre outras;
- Secretariados e responsáveis nos diferentes níveis da OMS, incluindo a sede, escritórios regionais e delegações dos próprios países (WHO, 2019; WHO, 2021).

A operacionalização do Plano Global tem como alicerce sete Objetivos Estratégicos (OE), descritos a seguir:

- OE1: Fazer do “dano evitável zero” o estado de espírito e a regra para o envolvimento no planejamento e prestação de cuidados de saúde em qualquer lugar;
- OE2: Construir sistemas e organizações de saúde altamente confiáveis que protejam diariamente os pacientes do dano;
- OE3: Assegurar a segurança em todos os processos clínicos;
- OE4: Envolver e empoderar os pacientes e as famílias na prestação de cuidados de saúde seguros;
- OE5: Inspirar, educar e capacitar os profissionais para a contribuição em relação ao desenho e atuação nos sistemas de saúde seguros;
- OE6: Garantir um fluxo constante de informação e conhecimento para impulsionar a mitigação de riscos e reduzir o dano evitável e, com isso, introduzir melhorias na segurança da prestação de cuidados de saúde;
- OE7: Desenvolver e sustentar sinergias, parcerias e solidariedade, multinacionais e multissetoriais, para melhorar a segurança do paciente e, de forma mais geral, a qualidade dos cuidados de saúde.

O processo de implementação desse plano será avaliado pela OMS, em coordenação com os Estados-Membros, por meio da recolha de dados de um conjunto de dez indicadores principais, que estão alinhados com os OE. Além disso, caberá a cada país desenhar indicadores adicionais específicos para medir resultados relacionados com problemas específicos no seu próprio contexto (WHO, 2019; WHO, 2021).

O plano conta com estratégias importantes para o monitoramento do alcance dos OE, inclusive indicadores para o alcance da redução significativa dos danos relacionados a medicamentos e dispõe, períodos pelos quais as metas globais poderão ser alcançadas pelos países (WHO, 2021).

O Plano de Ação Global para a Segurança do Paciente 2021-2030 reconhece a importância de abordar a segurança do paciente em todas as faixas etárias, incluindo os idosos. Dentro do plano, há uma ênfase na promoção de cuidados centrados no paciente, levando em consideração a individualidade e as necessidades particulares dos idosos. Isso envolve a adoção de abordagens personalizadas de cuidado, comunicação efetiva, envolvimento da família e

cuidadores, bem como a implementação de práticas seguras para a administração de medicamentos (WHO, 2019; WHO, 2021).

Além disso, o Plano de Ação Global reconhece os riscos específicos enfrentados pelos idosos, como a polifarmácia (uso de múltiplos medicamentos), que pode aumentar o risco de interações medicamentosas e eventos adversos. Nesse sentido, o plano busca promover a revisão regular dos medicamentos prescritos para os idosos, garantindo a segurança e eficácia dos tratamentos (WHO, 2019; WHO, 2021).

O plano também destaca a importância da capacitação dos profissionais de saúde no atendimento aos idosos, incluindo o reconhecimento de sinais de declínio cognitivo, fragilidade e outras condições de saúde que podem afetar a segurança do paciente mais idoso. O envelhecimento da população é uma realidade global, e os idosos, frequentemente, possuem necessidades específicas de cuidados de saúde, que devem ser abordadas para garantir a sua segurança (WHO, 2019; WHO, 2021).

1.2 Envelhecimento populacional

O crescimento do contingente da população idosa brasileira foi resultado de elevadas taxas de fecundidade no período 1950-1970, denominado por *baby boom*, no inglês, que quer dizer “explosão de bebês”; e da redução da mortalidade em todas as idades, em curso no país desde os anos 1950. A queda da mortalidade nas idades mais avançadas tem contribuído para que esse segmento populacional, o qual passou a ser mais representativo no total da população, sobreviva por períodos mais longos, resultando no envelhecimento pelo topo (FIOCRUZ, 2023).

A pandemia da COVID-19, no entanto, paralisou e até reverteu a tendência de ganhos na expectativa de vida, tanto por consequências diretas, como indiretas. Comparando 2018 com 2020, a expectativa de vida nos Estados Unidos da América (EUA) diminuiu 1,87 anos, chegando a 76,87 anos, 8,5 vezes mais que a diminuição média nos países ricos (0,22 anos) (WOOLF, 2021). Na América Latina, Caribe e na América do Norte, a expectativa de vida diminuiu de 75,1 anos em 2019 para 72,2 em 2021, equiparando-se ao mesmo dado do ano de 2004 (OPAS, 2021). No Brasil, uma pesquisa do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) estimou a redução da expectativa de vida ao nascer entre 2020 e 2021 em 4,4 anos (Gombata, 2022), retrocedendo ao nível de mortalidade de 2006 (IBGE, 2006).

Apesar desses retrocessos decorrentes da pandemia da COVID-19, observa-se um aumento significativo na proporção de pessoas idosas em muitas sociedades ao redor do mundo, sendo notado um envelhecimento substancialmente rápido da população brasileira. Esse fenômeno demográfico traz consigo desafios relacionados à saúde e ao bem-estar dessa população em crescimento. Um dos aspectos críticos é a segurança no uso de medicamentos entre os idosos (FIOCRUZ, 2023). Portanto, é essencial que medidas de segurança sejam implementadas para garantir a prescrição apropriada, a monitorização adequada e a educação dos idosos sobre o uso correto de medicamentos, a fim de promover uma terapia farmacológica segura e eficaz nessa população vulnerável.

1.2.1 Segurança no Uso de Medicamentos entre idosos

Devido às alterações fisiológicas decorrentes do processo de envelhecimento e à elevada prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, como doenças cardiovasculares, diabetes e demências, há uma diminuição das capacidades funcionais e cognitivas da pessoa idosa. Como resultado, esses indivíduos apresentam, muitas vezes, múltiplas comorbidades e limitações para realizar as atividades de vida diária, o que eleva a necessidade de cuidados e de utilização de medicamentos continuamente (Yokota, *et al.*, 2017, IBGE, 2017).

Alguns medicamentos em uso por essa população, podem ser inadequados, alguns podem elevar o risco de queda, repercutir em alterações hepáticas e renais e aumentar o risco de declínio cognitivo, por exemplo. Por isso, estabelecer e avaliar de forma crítica cada medicamento em uso pelo idoso pode auxiliar na redução de danos (ISMP, 2017). Logo, realizar escolhas que envolvam os medicamentos mais apropriados ao idoso compreende uma etapa muito importante para prevenção de potenciais EAM (ISMP, 2017). Em boletim publicado pela Anvisa, foi apontado que pessoas com 65 anos ou mais estiveram mais envolvidas em incidentes relacionados à saúde dentre a população brasileira (ANVISA, 2018). Esse dado foi reforçado por outros estudos que evidenciaram elevada incidência de RAM na população idosa, que, por sua vez, se relaciona ao aumento de internações e ocupação de leitos (Beijer e De Blaey, 2002; Pirmohamed *et al.* 2004).

No tocante aos EM sua frequência elevada para a população idosa também é demonstrada em alguns estudos (Graziano *et al.*, 2008; Yadeza *et al.*, 2021). Uma coorte envolvendo idosos italianos demonstrou que cerca de 3% das internações hospitalares estavam relacionadas a EAM, sendo que a prática de polifarmácia foi o fator mais importante associado às internações relacionadas aos EAM, independente da gravidade (Graziano *et al.*, 2008).

Em consonância a este achado, uma revisão sistemática e metanálise que reuniu um total de 80.695 participantes, encontrou uma prevalência combinada de EAM em idosos hospitalizados de 22%, sendo maior em comparação com a prevalência de 2% em adultos em geral. A polifarmácia foi consistentemente identificada como o fator de risco mais importante para EAM em idosos hospitalizados, seguida pelo uso de MPI, disfunção renal, insuficiência cardíaca e outras comorbidades. Mulheres e pacientes com maior tempo de internação também apresentaram maior risco de EAM (Yadeza *et al.*, 2021).

Levando em consideração o contexto pandêmico, foi observado um aumento do uso da terapia antimicrobiana e antimalárica não só pela comunidade médica no ambiente hospitalar, como também pela população leiga que usufruiu da automedicação, amplamente estimulada pelas *Fake News* e indicações de profissionais da área da saúde ou não (Guimarães & Carvalho, 2020). Tal dado é clarificado em estudo que demonstrou o aumento significativo na proporção de EAM graves no contexto pós-pandêmico, elucidando que após o início da pandemia, a hidroxicloroquina e as vacinas contra a COVID-19 foram as mais frequentes suspeitas de EAM notificadas no sistema VigiMed (Souza *et al.*, 2022).

Dessa forma, a literatura destaca a importância da prevenção e identificação de EAM entre idosos. Entretanto, estudos sobre notificações de EAM no nível nacional ainda são escassos. É nesse contexto que o presente estudo se insere.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever as suspeitas de EAM notificadas no sistema nacional de notificação, VigiMed, envolvendo idosos entre 01/01/2019 e 31/03/2023.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil das notificações de suspeitas de EAM envolvendo idosos;
- Caracterizar as notificações e reações/sintomas envolvendo idosos;
- Caracterizar os medicamentos envolvidos nos EAM.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo referente às suspeitas de EAM notificadas no sistema VigiMed da Anvisa, envolvendo pessoas idosas. O presente estudo não foi submetido à aprovação em comitê de ética em pesquisa, uma vez que foram utilizados dados cegados compreendidos em uma base de dados coletiva e de domínio público.

3.2 Fonte de Dados e Coleta

Foram coletados os dados referentes às notificações de suspeitas de EAM registradas no VigiMed, presentes no sítio eletrônico de “dados abertos em Farmacovigilância” disponibilizado em domínio público pela Anvisa em formato de planilha do programa *Microsoft Excel*®. Estes dados estão disponibilizados em três arquivos que se conectam por meio do número de identificação da notificação, são eles: i) arquivo contendo dados relativos às notificações; ii) arquivo contendo dados relativos aos medicamentos; e, iii) arquivo contendo dados relativos às reações/sintomas (ANVISA, 2021).

Ao acessar o VigiMed, o notificador registra a notificação de suspeita de EAM por meio do preenchimento de campos fechados optativos e obrigatórios padronizados. Nos casos em que se observou campos não preenchidos na notificação, sua frequência foi descrita como dado “não registrado”. Para cada notificação de suspeita de EAM no VigiMed, o notificador pode vincular mais de uma reação/sintoma, e um medicamento ou mais pode estar associado a uma notificação. É importante destacar que os dados utilizados se referem a suspeitas de EAM, ou seja, informações de EAM ocorridos, porém sem passar por avaliação de causalidade pela Anvisa (ANVISA, 2021).

Para o desenvolvimento do presente estudo, foram analisados somente os dados referentes às notificações de suspeitas de EAM realizadas entre 01/01/2019 e 31/03/2023, envolvendo apenas medicamentos e pessoas idosas (idade igual ou superior a 60 anos). O período selecionado para análise dos dados abrange o período de implementação do sistema até o último relatório disponibilizado pela Anvisa. Para o cálculo da idade do indivíduo envolvido na suspeita de EAM, utilizou-se a data de nascimento registrada na notificação. Portanto, foram excluídos do banco de dados em análise, dados de notificações referentes a pessoas com idade inferior a 60 anos, ou sem a descrição da idade ou data de nascimento. Também foram excluídos

dados referentes a notificações envolvendo vacinas, visto que haveria vieses em virtude da influência de *Fake News* no contexto referido (SOUZA *et al.*, 2022). Os dados de indivíduos com idade superior a 115 anos foram excluídos da análise para garantir a integridade e representatividade dos resultados deste estudo.

3.3 Notificações de suspeitas de EAM envolvendo pessoas idosas

As notificações de suspeitas de EAM envolvendo pessoas idosas, registradas no VigiMed, no período avaliado (N = 34.319), foram caracterizadas conforme as seguintes características:

- Quantidade mensal de todas as notificações envolvendo idosos, bem como notificações contendo pelo menos uma reação/sintoma grave e notificações contendo somente reações/sintomas não graves envolvendo idosos;
- Número de notificações envolvendo idosos que resultaram em “óbito” ou “ameaça à vida”;
- Tipo de notificador: pelo menos um dos notificadores é um profissional de saúde ou nenhum dos notificadores é profissional de saúde;
- Sexo do indivíduo envolvido na notificação: feminino ou masculino;
- Faixa etária do indivíduo envolvido na notificação: 60 a 74 anos e 75 anos ou mais;
- Quantitativo de notificações contendo pelo menos um medicamento suspeito compreendido na lista de medicamentos de alto risco apontados no mnemônico “A *PINCH*” proposto pela OMS e prioritário para o terceiro desafio global em segurança do paciente “Medicação sem Danos” (WHO, 2017; 2019). De acordo com o acrônimo “A *PINCH*”, a letra A corresponde aos antimicrobianos, o P, ao potássio e outros eletrólitos, o I, às insulinas, o N, aos narcóticos e outros sedativos, o C, aos quimioterápicos do inglês *chemotherapeutice imunossuppressores*, e o H, às heparinas e agentes anticoagulantes (OMS, 2019).

3.4 Reações/sintomas envolvidas nas notificações

Todas as reações/sintomas registradas nas notificações envolvendo pessoas idosas foram avaliadas, sendo importante evidenciar que em uma mesma notificação podem estar descritas mais de uma reação/sintoma. As reações/sintomas presentes nas notificações

envolvendo pessoas idosas (N = 98.618) foram descritas conforme “Sistemas Órgão Classe”, do inglês “*System Organ Class*” (SOC) da classificação MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Essa terminologia é adotada para categorizar reações/sintomas descritos nas notificações registradas no VigiMed. Sendo as reações/sintomas descritos conforme cinco níveis hierárquicos: SOC, termo de grupo de nível alto (HLGT), termo de nível alto (HLT), termo preferido (PT) e termo de nível mais baixo (LLT) (MEDDRA, 2022).

As reações/sintomas classificadas com o SOC “Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos” e nível HLGT “Erros de medicação e outros erros e problemas de utilização do produto” foram descritas a partir da sua classificação HLT, a fim de categorizar os tipos de erros envolvidos nas notificações analisadas no presente estudo.

3.5 Análise dos dados

Foi realizada a descrição gráfica do quantitativo de notificações por mês do período avaliado e análise descritiva, utilizando-se medidas de frequência absoluta e relativa ou tendência central e dispersão conforme as características das variáveis.

Também, foi realizada análise de desproporcionalidade comparando as notificações envolvendo pessoas idosas *versus* notificações envolvendo pessoas com 59 anos ou menos para as seguintes categorias: i) notificações contendo pelo menos uma reação/sintoma grave; ii) notificações abrangendo medicamentos compreendidos no mnemônico “A PINCH”. Para tal, adotou-se a medida de *Reporting Odds Ratio* (ROR) com seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC^{95%}) (Rothman *et al.*, 2004).

4. Artigo de resultados

FOLHA DE ROSTO

MODALIDADE Artigo original

ARTIGO A SER SUBMETIDO À REVISTA “EPIDEMIOLOGIA E SERVIÇOS DE SAÚDE”

Eventos adversos relacionados a medicamentos envolvendo idosos no Brasil

Adverse drug events involving older people in Brazil

Eventos adversos relacionados con la medicación entre personas mayores en Brasil

Título resumido em português: Eventos adversos envolvendo idosos no Brasil

Gabriela Oliveira Buzelin Doria^{1,2} - orcid.org/0000-0002-6195-927X

Juliana de Oliveira Gomes Ramos¹ - orcid.org/0009-0005-1813-7982

Cristiane de Paula Rezende^{1,2} - orcid.org/0000-0001-7457-4187

Helaine Carneiro Capucho⁴ - orcid.org/0000-0002-5438-7963

Mário Borges Rosa^{2,3} - orcid.org/0000-0002-6922-8367

Adriano Max Moreira Reis^{2,5} - <https://orcid.org/0000-0002-0017-7338>

Djenane de Ramalho Oliveira⁶ - [https://orcid.org/0000-0002-5548-](https://orcid.org/0000-0002-5548-8184)

8184

Mariana Martins Gonzaga do Nascimento^{2,6} - orcid.org/0000-0003-2183-4365

¹ Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG

² Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos, Belo Horizonte/MG

³ Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG

⁴ Departamento de Farmácia, Universidade de Brasília, Brasília/DF

⁵ Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG

⁶ Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG

CORRESPONDÊNCIA

Cristiane de Paula Rezende | cris7paula@gmail.com

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

TRABALHO ACADÊMICO ASSOCIADO

Artigo derivado de dissertação de mestrado intitulada “Eventos adversos a medicamentos envolvendo idosos no Brasil”, defendida por ‘Gabriela Oliveira Buzelin Doria’ no Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, da Universidade Federal de Minas Gerais, em 2024.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesse

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Buzelin-Doria GO e Nascimento MMG contribuíram na concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação dos resultados, redação e revisão crítica do conteúdo do manuscrito. Rezende CP, Rosa MB, Capucho HC, Ramos JG, Oliveira DR e contribuíram na análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica do conteúdo do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

AGRADECIMENTO

Não se aplica.

RESUMO

Objetivo: Descrever as suspeitas de eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) envolvendo idosos notificadas no VigiMed, sistema brasileiro de notificação. **Métodos:** Foi realizado um estudo descritivo referente às notificações de suspeitas de EAM envolvendo idosos, realizadas entre 01/01/2019 e 31/03/2023. **Resultados:** Foram identificadas 34.319 notificações. A maioria delas continha pelo menos uma reação/sintoma “grave” (52,0%; n=17.838) e 61,7% (n=21.173) delas envolviam medicamentos compreendidos no mnemônico “A PINCH”. A análise de desproporcionalidade revelou que os idosos não só apresentaram uma proporção maior de notificações contendo reações/sintomas graves em comparação aos adultos (ROR = 1,35; IC^{95%} 1,31-1,39), como também a proporção de notificações contendo medicamentos pertencentes à lista “A PINCH” foi maior no grupo de idosos frente aos adultos (ROR = 1,58; IC^{95%} 1,53-1,62). **Conclusão:** A partir deste estudo, foi possível analisar os EAM envolvendo idosos, ressaltando a necessidade de medidas sistêmicas eficazes para minimizar os riscos de EAM.

Palavras-chave: Idosos. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. Sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos. Farmacovigilância. Segurança do Paciente.

ABSTRACT

Objective: To describe suspected drug-related adverse events (ADE) involving elderly people reported in VigiMed, a Brazilian reporting system. **Methods:** A descriptive study was carried out regarding reports of suspected ADE involving elderly people, carried out between 01/01/2019 and 03/31/2023. **Results:** 34,319 notifications were identified. The majority of

them contained at least one “severe” reaction/symptom (52.0%; n=17,838) and 61.7% (n=21,173) of them involved medications included in the mnemonic “A *PINCH*”. The disproportionality analysis revealed that the elderly not only had a higher proportion of reports containing severe reactions/symptoms compared to adults (ROR = 1,35; IC^{95%} 1,31-1,39), but also the proportion of reports containing medications belonging to the “A *PINCH*” list was higher in the elderly group compared to adults (ROR = 1,58; IC^{95%} 1,53-1,62). **Conclusion:** From this study, it was possible to analyze ADEs involving elderly people, highlighting the need for effective systemic measures to minimize the risks of ADEs.

Keywords: Aged. Drug-related side effects and adverse reactions. Medication errors. Adverse drug reaction reporting systems. Pharmacovigilance. Patient Safety.

RESUMÉN

Objetivo: Describir sospechas de eventos adversos relacionados con medicamentos (ADE) que involucran a personas mayores notificados en VigiMed, un sistema de notificación brasileño.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo sobre los informes de sospecha de EAM en personas mayores, realizados entre el 01/01/2019 y el 31/03/2023. **Resultados:** Se identificaron 34.319 notificaciones. La mayoría de ellos contenían al menos una reacción/síntoma “grave” (52,0%; n=17.838) y el 61,7% (n=21.173) de ellos involucraban medicamentos incluidos en el nemotécnico “A *PINCH*”. El análisis de desproporcionalidad reveló que los ancianos no sólo tenían una mayor proporción de informes que contenían reacciones/síntomas graves en comparación con los adultos (ROR = 1,35; IC^{95%} 1,31-1,39), sino también la proporción de informes que contenían medicamentos pertenecientes al grupo “A *PINCH*” La lista fue mayor en el grupo de ancianos en comparación con los adultos (ROR = 1,58; IC^{95%} 1,53-1,62).

Conclusión: A partir de este estudio, fue posible analizar los EAM que involucran a personas

maiores, destacando la necesidad de medidas sistémicas efectivas para minimizar los riesgos de los EAM.

Palabras clave: Anciano. Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos. Sistemas de Registro de Reacción Adversa a Medicamentos. Farmacovigilancia. Seguridad del Paciente.

Contribuições do estudo	
Principais resultados	No período analisado, houve considerável proporção de notificações de suspeitas de eventos adversos a medicamentos envolvendo idosos ao Sistema VigiMed. Muitas reações/sintomas foram “graves” e envolviam medicamentos do mnemônico “A <i>PINCH</i> ”.
Implicações para os serviços	Avaliar a farmacoterapia do idoso e envolver os notificadores são medidas de segurança no uso de medicamentos fundamentais para identificar suspeitas de eventos adversos e aprimorar o processo de notificação.
Perspectivas	Promover constantemente a cultura de segurança, abrangendo a prática de relatar eventos adversos a medicamentos ao sistema nacional de notificação.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos compreendem uma importante ferramenta terapêutica no processo de atenção à saúde, além disso, contribuem de forma importante a sobrevivência dos pacientes¹. No entanto, a utilização de medicamentos é complexa e envolve o risco da ocorrência de danos^{2,3}. Neste contexto, eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) compreendem uma das possíveis consequências do processo de utilização de medicamentos, sendo incidentes que envolvem sempre a ocorrência de danos^{4,5}.

Neste cenário, a população idosa é considerada uma população de alto risco para ocorrência de danos decorrentes do uso de medicamentos, devido às alterações fisiológicas ou patológicas que leva a modificações no perfil farmacocinético e farmacodinâmico dos medicamentos.^{3,6,7} Esta população apresenta, também, múltiplos problemas de saúde, com alta prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que os leva a usar múltiplos medicamentos⁸.

Outra situação de alto risco diz respeito ao uso de medicamentos pertencentes à lista do mnemônico “A *PINCH*” proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS)^{9,10}. Esses medicamentos são considerados prioritários no Terceiro Desafio Global “Medicação sem danos”³, uma vez que seu uso, frequentemente, pode levar a ocorrência de danos graves ao paciente, sobretudo aos pacientes idosos^{3,9}. Sendo assim, torna-se primordial desenvolver estudos de farmacovigilância que contribuam para um melhor entendimento acerca do perfil de segurança dos medicamentos na população idosa, uma vez que, de forma recorrente, essa parcela da população não participa de ensaios clínicos¹¹.

Apesar de estudos brasileiros constatarem que cerca de um quinto das notificações de EAM registradas no sistema nacional de notificação envolvam pessoas idosas^{6,7,12}, ao conhecimento das autoras, ainda existem lacunas a serem exploradas no que concerne ao perfil

de notificações de EAM envolvendo idosos. Isso porque Mota e colaboradores (2019)⁷ analisaram todas as notificações de EAM realizadas entre 2008 e 2013 provenientes do Notivisa, sistema que antecedeu ao VigiMed da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Enquanto Souza e colaboradores (2022)¹² compararam o perfil das notificações de suspeitas de EAM entre idosos no Brasil antes e após o início da pandemia por COVID-19. Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo descrever as suspeitas de EAM envolvendo idosos notificadas no VigiMed, sistema brasileiro de notificação.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo referente às suspeitas de EAM envolvendo pessoas idosas notificadas no sistema VigiMed da Anvisa. O presente estudo não foi submetido à aprovação em comitê de ética em pesquisa, uma vez que foram utilizados dados cegados compreendidos em uma base de dados coletiva e de domínio público.

Fonte de dados e coleta

Foram coletados os dados referentes às notificações de suspeitas de EAM registradas no VigiMed, presentes no sítio eletrônico de “dados abertos em Farmacovigilância” disponibilizado em domínio público pela Anvisa em formato de planilha do programa *Microsoft Excel*®. Estes dados estão disponibilizados em três arquivos que se conectam por meio do número de identificação da notificação, são eles: i) arquivo contendo dados relativos às notificações; ii) arquivo contendo dados relativos aos medicamentos; e, iii) arquivo contendo dados relativos às reações/sintomas.

Ao acessar o Vigimed, o notificador registra a notificação de suspeita de EAM por meio do preenchimento de campos fechados optativos e obrigatórios padronizados. Nos casos em que se observou campos não preenchidos na notificação, sua frequência foi descrita como dado “não registrado”. Para cada notificação de suspeita de EAM no VigiMed, o notificador pode vincular mais de uma reação/sintoma, e um medicamento ou mais pode estar associado a uma notificação. É importante destacar que os dados utilizados se referem a suspeitas de EAM, ou seja, informações de EAM ocorridos, porém sem passar por avaliação de causalidade pela Anvisa¹³.

Para o desenvolvimento do presente estudo, foram analisados somente os dados referentes às notificações de suspeitas de EAM realizadas entre 01/01/2019 e 31/03/2023 envolvendo apenas medicamentos e pessoas idosas (idade igual ou superior a 60 anos). Para o cálculo da idade do indivíduo envolvido na suspeita de EAM, utilizou-se a data de nascimento registrada na notificação. Portanto, foram excluídos do banco de dados em análise, dados de notificações referentes a pessoas com idade inferior a 60 anos, ou sem a descrição da idade ou data de nascimento. Também foram excluídos dados referentes a notificações envolvendo vacinas, visto que haveria vieses em virtude da influência de *Fake News*¹³ no contexto referido. Os dados de indivíduos com idade superior a 115 anos foram excluídos da análise para garantir a integridade e representatividade dos resultados deste estudo.

Notificações de suspeitas de EAM envolvendo pessoas idosas

As notificações de suspeitas de EAM envolvendo pessoas idosas, registradas no VigiMed, no período avaliado (N = 34.319), foram caracterizadas conforme as seguintes características:

- Quantidade mensal de todas as notificações envolvendo idosos, bem como notificações contendo pelo menos uma reação/sintoma grave e notificações contendo somente reações/sintomas não graves envolvendo idosos;
- Número de notificações envolvendo idosos que resultaram em “óbito” ou “ameaça à vida”;
- Tipo de notificador: pelo menos um dos notificadores é um profissional de saúde ou nenhum dos notificadores é profissional de saúde;
- Sexo do indivíduo envolvido na notificação: feminino ou masculino;
- Faixa etária do indivíduo envolvido na notificação: 60 a 74 anos e 75 anos ou mais;
- Quantitativo de notificações contendo pelo menos um medicamento suspeito compreendido na lista de medicamentos de alto risco apontados no mnemônico “A *PINCH*”. De acordo com o mnemônico “A *PINCH*”^{9,10}, a letra A corresponde aos antimicrobianos, o P, ao potássio e outros eletrólitos, o I, às insulinas, o N, aos narcóticos e outros sedativos, o C, aos quimioterápicos do inglês *chemotherapeutice imunossuppressores*, e o H, às heparinas e agentes anticoagulantes¹⁴.

RESULTADOS

Durante o período analisado, foi registrado um total de 161.685 notificações de suspeitas de EAM, sendo 34.319 (21,2%) destas correspondentes a pessoas idosas. O total de notificações envolvendo pessoas idosas, bem como a proporção de notificações envolvendo pelo menos uma reação/sintoma “grave” e aquelas envolvendo somente reações não graves ao longo dos meses do período analisado estão representadas na figura 1. Foi observada uma média de 715,8 notificações envolvendo idosos por mês, variando de 39 notificações mensais, em março de 2019, a 1.275 notificações mensais, em agosto de 2022.

Foi observado que a maioria das notificações envolvendo idosos (74,4%, n=25.524) foi realizada por pelo menos um profissional da saúde. A maior parte das suspeitas de EAM esteve relacionada a idosos do sexo feminino (58,5%; n=20.089), apresentando 60 a 74 anos de idade (66,7%; n=22.901) (Tabela 1). Em adição, identificou-se uma predominância de notificações envolvendo pelo menos uma reação/sintoma “grave” (52,0%; n=17.838) (Tabela 1). Dentre elas, em 3.499 (19,6%), os indivíduos envolvidos apresentaram “ameaça à vida” ou foram a “óbito”. Em relação aos medicamentos suspeitos envolvidos nas notificações, foi encontrado que 61,7% (n=21.173) das notificações continham medicamentos compreendidos no mnemônico “A *PINCH*”.

Dentre as 98.618 reações/sintomas compreendidas nas notificações envolvendo pessoas idosas, observou-se predomínio de reações relacionadas a distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração (14,9%; n=14.726) e distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos (10,1%; n=9.917) (Tabela 2).

No que concerne às reações/sintomas classificadas como “Erros de medicação e outros erros e problemas de utilização do produto” no nível HLT da terminologia MedDRA, foi encontrado que grande parte dos erros notificados estavam relacionados a erros e problemas de administração do produto (n=2.657; 56,3%) (Tabela 3).

Ao realizar a análise de desproporcionalidade, observou-se que as pessoas idosas apresentaram uma proporção maior de notificações contendo reações/sintomas graves em comparação aos adultos (ROR = 1,35; IC^{95%} 1,31-1,39). Foi encontrado, também, que a proporção de notificações contendo medicamentos pertencentes à lista “A *PINCH*” foi maior no grupo de idosos frente ao grupo de adultos (ROR = 1,58; IC^{95%} 1,53-1,62).

DISCUSSÃO

Estudos de farmacovigilância são fundamentais para traçar o perfil de segurança dos medicamentos em uso pelos idosos, não só porque os idosos apresentam maior susceptibilidade de danos quando envolvidos em EAM, mas também devido ao fato de sua participação em estudos de ensaios clínicos ser menor^{3,6,7,8,11}. Neste contexto, que o presente estudo se insere.

As notificações envolvendo suspeitas de EAM em idosos foram representativas correspondendo a pouco mais de um quinto do total de notificações (21,2%, n=34.319). No estudo de Sferazza e colaboradores (2021)¹⁴, as notificações de suspeitas de EAM envolvendo pessoas com idade superior a 65 anos, apresentou 39% (n=11.426) do total de notificações que analisou o *National Network of Pharmacovigilance of Italy* no período de 2001 a 2012. A pronunciada representatividade das notificações de suspeitas de EAM envolvendo idosos reflete a vulnerabilidade dessa população, demonstrando então a importância do direcionamento de esforços para minimizar os riscos de dano e o consequente aperfeiçoamento das práticas no que tange a segurança no uso de medicamentos no cenário da geriatria.

Entre 2019 e 2023, observou-se uma tendência de aumento nas notificações, sem expressivas reduções durante esse período. Em março de 2019, mês seguinte à implementação do sistema, registrou-se o menor número de notificações, devido a problemas de instabilidade e acesso restrito para a maioria dos notificadores, já que a liberação do acesso ocorreu de forma progressiva, mediante o cadastro dos profissionais ou instituições. Nessa etapa inicial, recomendava-se que aqueles sem acesso ao VigiMed utilizassem o Notivisa para relatar EAM. O aumento constante das notificações ao longo do tempo analisado sugere que os notificadores estavam se adaptando à nova plataforma¹³.

Em relação ao tipo de notificador, observou-se que a maioria das notificações (74,4%, n=25.524) foi realizada por pelo menos um profissional de saúde. Esse achado é condizente

com o que foi demonstrado em um estudo português que analisou o *Portuguese Pharmacovigilance System (PPS)*¹⁵ e outro estudo americano, com foco no *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)*¹⁶; em ambos, a maioria das notificações foi relatada diretamente por profissionais de saúde. As notificações realizadas por profissionais de saúde são baseadas na interpretação da descrição que é fornecida pelo paciente, juntamente com as informações objetivas, dessa forma sistemas de notificação espontânea depende do engajamento ativo dos notificadores, sendo os profissionais de saúde os principais responsáveis por relatar suspeitas de casos de EAM ao longo da história da farmacovigilância¹⁷.

Por outro lado, a predominância dos profissionais de saúde como notificadores pode também ser atribuída ao fato de que indivíduos não ligados à área da saúde, como o público em geral, ter menos familiaridade em reconhecer EAM ou não compreender plenamente a necessidade de reportar esses eventos nos sistemas de notificação¹⁷. Contudo, a participação dos consumidores e de outras entidades na notificação de EAM é crucial para o monitoramento da segurança dos medicamentos e deve ser encorajada¹⁵⁻¹⁷.

A maioria das suspeitas de EAM envolvendo pessoas idosas se relacionou a indivíduos do sexo feminino (58,5%; N=20.089). A frequência encontrada foi semelhante àquela identificada no estudo de Shin *et al.* (2021)¹⁸. O sexo feminino já foi identificado como fator de risco para a ocorrência de EAM, dentre os fatores que elucidam este comportamento, tem-se as maiores incidências de alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, relacionadas com as alterações no peso corporal e fatores hormonais, quando comparadas aos homens^{19,20}. Além disso, atribui-se tal diferença devido à maior utilização dos serviços de saúde, bem como maiores cuidados com a saúde²¹.

No que tange à faixa etária dos idosos envolvidos nas notificações de suspeitas de EAM, a maioria envolveu indivíduos de 60 a 74 anos (66,7%, n=22.901). Tal achado era previsível,

considerando que de acordo com o último censo brasileiro, 70% da população idosa brasileira pertence à faixa etária de 60 a 74 anos²².

Adicionalmente, observou-se que cerca de 52% das reações/sintomas reportados nas notificações envolvendo idosos foram consideradas “graves”. Resultado semelhante também foi demonstrado em um estudo que avaliou notificações registradas no sistema de notificação português (58% das notificações contendo reações graves)¹⁵. Ao realizar a análise de desproporcionalidade, constatou-se que os idosos apresentaram uma proporção maior de notificações graves em relação aos adultos. De fato, os idosos apresentam maior risco de danos quando envolvidos em EAM e por isso as notificações contendo reações/sintomas graves são motivo de preocupação¹².

Seguindo esta perspectiva, uma importante medida para a prevenção de EAM envolvendo idosos é a escolha adequado de seus medicamentos. Esse processo deve ser acurado, visto que o uso de alguns medicamentos pode originar maiores riscos do que benefícios ao indivíduo²³. Em adição, é importante evidenciar que quase um quinto das notificações contendo reações graves (19,6%) resultou em “ameaça à vida” ou “óbito”. Este dado se equiparou ao encontrado no estudo de Dubrall e colaboradores (2020), que analisou as notificações envolvendo idosos registradas no *German Federal Institute for Drugs and Medical Devices*²⁴.

Outro aspecto que deve ser pontuado é a possível subnotificação de reações/sintomas não graves. Tais reações podem ser menos frequentemente relatadas por pacientes e profissionais de saúde por serem consideradas menos preocupantes. Por outro lado, as reações graves são mais propensas de serem notificadas devido à obrigatoriedade de sua notificação, sendo estabelecidos prazos específicos para a indústria farmacêutica e os serviços de saúde

realizarem a notificação. Tal contexto pode influenciar a proporção de eventos graves notificados em comparação aos demais registrados no sistema VigiMed²⁵.

Ao avaliar as reações/sintomas relacionados às suspeitas de EAM envolvendo os idosos conforme o nível SOC da classificação MedDRA, observou-se o predomínio reações categorizadas como “Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração” (14,9%). Esse SOC inclui reações inespecíficas que podem acometer vários sistemas e regiões do organismo, bem como o local de administração¹⁴. Considerando as reações relacionadas ao local de administração, como por exemplo a infusão, observa-se que estas são frequentes em tratamentos contra o câncer, visto que muitos medicamentos antineoplásicos administrados por via parenteral podem desencadear esse tipo de reação²⁶.

Por conseguinte, o SOC “Distúrbios de tecidos cutâneos e subcutâneos” também apresentaram destaque (10,1%). A identificação dessas condições é simplificada pela manifestação visível dos sintomas na pele, que, muitas vezes, são os primeiros a serem notados tanto por pacientes quanto por profissionais de saúde^{7,27}.

Já em relação aos erros de medicação, houve predomínio dos erros de administração seguidos pelos erros de prescrição. A OMS (2021)²⁸ já destacava que erros e práticas inseguras de medicação são uma das principais causas de danos evitáveis nos cuidados de saúde no mundo todo.

Qualquer desvio no preparo e administração de medicamentos mediante prescrição médica, não observância das recomendações ou guias do hospital ou das instruções técnicas do fabricante do produto configuram um erro de administração²⁹. Os erros tendem a ser mais frequentes em sistemas de dispensação coletiva ou individualizada, enquanto diminuem progressivamente em sistemas de dose unitária manual e ainda mais em sistemas de dose unitária informatizada e automatizada²⁹.

Já os erros de prescrição configuram um tipo de erro de medicação que pode ocorrer durante a prescrição de um medicamento envolvendo tanto a redação da prescrição, quanto o processo de decisão terapêutica²⁹. Por isso, a implantação de sistemas seguros, organizados e eficazes é fundamental para minimizar a ocorrência de erros de medicação nas instituições de saúde²⁸.

Além disso, o envolvimento ativo do paciente ou seus familiares/cuidadores também é essencial para a segurança no uso de medicamentos. Dessa forma, pacientes devem ser incentivados a questionar os profissionais caso suspeitem que tenha ocorrido algum equívoco envolvendo seus medicamentos e participar do processo de escolha da sua farmacoterapia. Devem também fornecer informações atualizadas sobre os medicamentos em uso, trazendo consigo uma lista deles, ou até mesmo levando-os às consultas médicas, na admissão hospitalar e em todos os atendimentos de saúde^{3,28,30}.

Um achado peculiar que não foi explorado em outros estudos foi a constatação de que a proporção de notificações envolvendo algum medicamento pertencente ao grupo “*A PINCH*” foi maior no grupo de idosos quando comparado aos adultos. Categorias de medicamentos pertencentes aos “*A PINCH*”, como os antineoplásicos apresentam risco elevado de reações adversas a medicamentos associados e à estreita janela terapêutica atribuída a esta categoria de medicamento²⁶. Aproximadamente um terço das notificações registradas no sistema de notificação coreano¹⁸ envolveram antibacterianos, já no estudo que avaliou o sistema de notificação alemão²⁴ identificou que os antitrombóticos foram quase cinco vezes mais envolvidos nas notificações abrangendo pessoas idosas em comparação com adultos. Essa tendência destaca a necessidade de aprimoramento dos sistemas de notificação da vigilância contínua para garantir a segurança no uso dos medicamentos, especialmente os pertencentes aos “*A PINCH*” envolvendo pessoas idosas.

Este estudo apresenta como principal limitação a qualidade dos dados reportados ao VigiMed, especialmente em relação à completude e consistência das variáveis. Embora a Anvisa disponibilize manuais e diversos materiais para a qualificação e orientação dos notificadores, ainda é necessário implementar ações educativas para capacitá-los a fornecer registros adequados. Utilizar uma base de dados nacional com campos pré-definidos também restringe a capacidade de realizar análises clínicas aprofundadas sobre a saúde dos pacientes e seus perfis clínicos individuais. Ademais, isso facilita a discussão acerca das limitações dos sistemas de notificação e do engajamento dos notificadores no cenário nacional.

Apesar dessas limitações, este estudo tem uma relevância científica importante, já que, até onde é de conhecimento dos autores, não existem estudos publicados que analisem as notificações de suspeitas de EAM relacionadas envolvendo pessoas idosas no contexto nacional após a implantação recente do sistema VigiMed realizando tais comparativos. Assim, a realização de pesquisas que mapeiem o perfil das notificações registradas nesse sistema é essencial para identificar pontos críticos que necessitam de ajustes no sistema de notificação e na qualificação das notificações. Ademais, os resultados deste estudo podem contribuir para a prevenção de danos associados ao uso de medicamentos envolvendo pessoas idosas.

REFERÊNCIAS

1. Conselho Nacional de Saúde. A Assistência Farmacêutica no SUS [Internet]. Brasília - DF, 2011. [citado em 04 de junho de 2024]. Disponível em:
https://www.conass.org.br/bibliotecav3/pdfs/colecao2011/livro_7.pdf
2. Organização Pan-Americana de Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. OPAS. Rede PAHRF Documento Técnico N° 5., Org.. Washington, D.C, 2011.

[citado em 04 de junho de 2024]. Disponível em:

<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Red-PARF-5-Port.pdf>

3. World Health Organization. Medication Without Harm. WHO Global Patient Safety Challenge; 2017. [citado em 04 de junho de 2024]. Disponível em:

<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-SDS-2017.6>

4. World Health Organization. WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning systems. Geneva, Switzerland, 2005. [citado em 04 de junho de 2024]. Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/69797>

5. World Health Organization. Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety. Final Technical Report January, 2009. [citado em 04 de junho de 2024] .

Disponível em:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70882/WHO_IER_PSP_2010.2_eng.pdf

6. Silva AEB da C, Reis AMM, Miasso AI, Santos JO, Cassiani SH de B. Adverse drug events in a sentinel hospital in the State of Goiás, Brazil. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2011 Mar-Abr;19(2):378-86. doi: 10.1590/S0104-11692011000200022

7. Mota DM, Vigo A, Kuchenbecker RS. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cad Saude Publica*. 2019; Ago 35(8). doi: 10.1590/0102-311X00148818

8. Oliveira HSB de, Corradi MLG. Aspectos farmacológicos do idoso: uma revisão integrativa de literatura. *Rev. Med*. 2018 Jun; 97(2):165-76. doi:

<https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i2p165-176>

9. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Desafio Global de Segurança do Paciente: Medicação Sem Danos. Belo Horizonte: Boletim ISMP; 2019 [citado em 04 de

junho de 2024]. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2018/02/ISMP_Brasil_Desafio_Global.pdf

10. World Health Organization. Medication safety in high-risk situations. Geneva: World Health Organization; 2019. [citado em 04 de junho de 2024]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325131>

11. Kochar B, Barnes EL, Long MD, Kappelman MD, Chen W, Sandler RS, et al. Systematic Review of Inclusion and Analysis of Older Adults in Randomized Controlled Trials of Medications Used to Treat Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Set; 27(9):1541-3. doi: 10.1093/ibd/izab046

12. Souza BG, Bochner R, Avelar KES, Campos MR. Eventos adversos a medicamentos entre idosos no Brasil antes e após o início da pandemia da COVID-19. *Vigil Sanit Debate*. 2022 Set; 10(3):13-21. doi: 10.22239/2317-269x.02045.

13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *VigiMed: Sistema de notificação de eventos adversos no uso de medicamentos - Perguntas e Respostas*, v. 1, p. 1-25, 2019. [citado em 04 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/arquivos/vigimed-perguntas-e-respostas.pdf/view>

14. Sferrazza G, Arfaras-Melainis A, Gkias V, Kontogeorgakos V, Tsiodras S. Suspected adverse drug reactions (ADRs) trends in older Italian patients: an analysis from the National Pharmacovigilance Network. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Jun; 33(6):1683-7. doi: 10.1007/s40520-019-01252-2

15. Monteiro C, Silva JP, Peres D, Martinho C, Fernandes A. Headache as an Adverse Reaction to the Use of Medication in the Elderly: A Pharmacovigilance Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar; 18(5):2674. doi: 10.3390/ijerph18052674

16. Snoawane KB, Desai RJ, Rathi H, Sura SD, Gokhale K, Dudley SC, et al. Serious Adverse Drug Events Reported to the FDA: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System 2006-2014 Database. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018 Jul; 24(7):682-90. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.7.682
17. Organização Pan-Americana de Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas, Washington, D.C, 2011. [citado em 04 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Red-PARF-5-Port.pdf>
18. Shin H, Jang S, Roh D, Han E. Geriatrics on beers criteria medications at risk of adverse drug events using real-world data. *Int J Med Inform*. 2021 Abr; 154:104542. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2021.104542
19. Sousa LAO, Romero F, Coelho HL, Noblat L. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2018 Mai; 34(5) doi: 10.1590/0102-311X00040017
20. Watson S, Caster O, Rochon PA, Denig P, Zuidema SU, Van der Velde N, et al. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine*. 2019 Dez; 17:100188. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.10.001
21. Bertoldi AD, Dal Pizzol TS, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VL, Tavares NUL, et al. Sociodemographic profile of medicines users in Brazil: results from the 2014 PNAUM survey. *Rev Saúde Pública* 2016; 50 Suppl 2:5s. doi:10.1590/S1518-8787.20160500061191s
22. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2022: População por idade e sexo. Brasil, 2022. [citado em 04 de junho de 2024]. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>

23. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos potencialmente inadequados para idosos. Belo Horizonte: Boletim ISMP; 2017. [citado em 04 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2017/09/is_0006_17a_boletim_agosto_ismp_210x276mm_v2.pdf
24. Dubrall D, Just KS, Schmid M, Stingl JC, Sachs B. Adverse drug reactions in older adults: a retrospective comparative analysis of spontaneous reports to the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020 Mar 23;21(1):25. doi: 10.1186/s40360-020-0392-9
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA - RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*; 26 jul. 2013. [citado em 04 de junho de 2024]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0036_25_07_2013.html
26. Roselló S, Cervantes A, Blasco I, Gonzalez-Haba E, Paredero I, Urbano AM, et al. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2017 Ago; 28(suppl_4). doi: 10.1093/annonc/mdx216
27. World Health Organization. Causality Assessment in an Evolving Pharmacovigilance Landscape. Uppsala Monitoring Centre Research Conference. Uppsala, Sweden, May 24–25, 2012. [citado em 04 de junho de 2024]. Disponível em: https://who-umc.org/media/164840/umc-conference-report_2012.pdf
28. World Health Organization. Global Patient Safety Action Plan 2021–2030 Global patient safety action plan 2021–2030: towards eliminating avoidable harm in health care. Geneva; 2021. [citado em 04 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240032705>

29. Anacleto TA, Perini E, Rosa MB, César CC. Erros de Medicação. Farmácia Hospitalar. Farmacovigilância hospitalar. Janeiro (2010). [citado em 04 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/124/encarte_farmaciahospitalar

30. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP). Prevenção de Erros de Prescrição. Belo Horizonte: Boletim ISMP; 2019. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2021/03/Boletim-ISMP-Prevencao-Erros-Prescricao.pdf>

TABELAS, QUADROS E FIGURAS

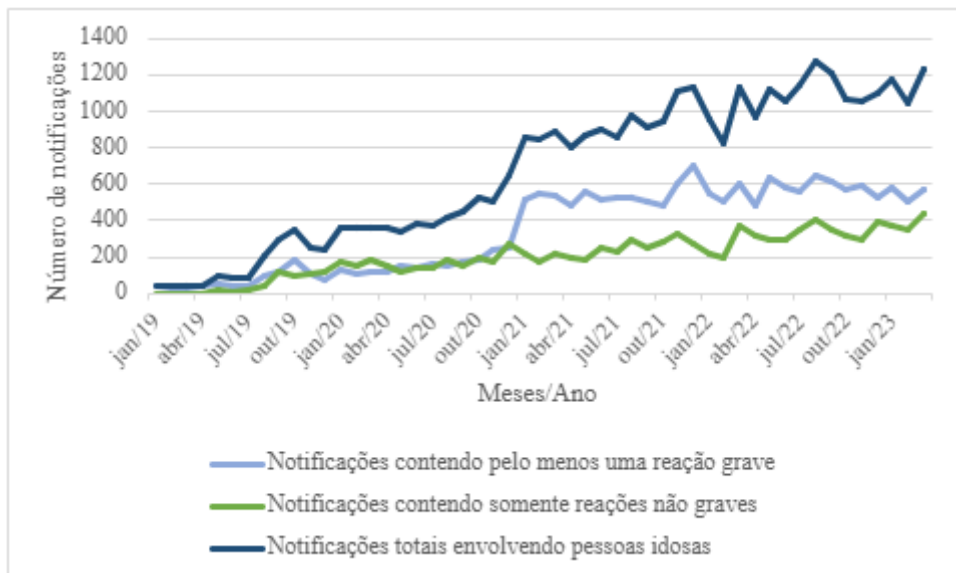


Figura 1 - Frequência de notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM), graves e não graves envolvendo pessoas idosas no VigiMed por mês. Brasil, janeiro de 2019 a março de 2023.

Fonte: Autora.

Tabela 1 - Características das notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) envolvendo pessoas idosas (N=34.319). Brasil, janeiro de 2019 a março de 2023.

Característica da notificação	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Tipo de notificador*		
Profissional de saúde	25.524	74,4
Não profissionais de saúde	8.217	23,9
Não registrado	578	1,7
Sexo do indivíduo envolvido		
Feminino	20.089	58,5
Masculino	13.844	40,3
Não registrado	386	1,1

Faixa etária do paciente envolvido		
60-74 anos	22.901	66,7
≥ 75 anos	11.418	33,3
Reações/ sintomas envolvidos		
Grave	17.838	52,0
Não grave	10.454	30,5
Não registrado	6.027	17,6
Medicamentos envolvidos		
Presença de medicamento suspeito “A PINCH”**	21.173	61,7
Ausência de medicamento suspeito “A PINCH”	13.146	38,3

* Uma notificação pode conter mais de um tipo de notificador associado.

** Medicamentos de alto risco compreendidos no mnemônico “A PINCH” proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2019).

Fonte: VigiMed, 2019-2023.

Tabela 2 - Frequência das reações/sintomas registradas nas notificações envolvendo pessoas idosas reportadas no sistema VigiMed, conforme o nível sistema órgão classe (SOC) da classificação *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*. Brasil, janeiro de 2019 a março de 2023.

SOC	n	%
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	14.720	14,9
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	9.917	10,1
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	8.940	9,1
Distúrbios gastrointestinais	8.839	9,0
Distúrbios do sistema nervoso	8.603	8,7
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	6.166	6,3
Distúrbios vasculares	5.823	5,9
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	5.644	5,7
Investigações	4.991	5,1
Infecções e infestações	4.424	4,5
Distúrbios psiquiátricos	2.968	3,0
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	2.716	2,8
Distúrbios cardíacos	2.551	2,6
Distúrbios oculares	2.165	2,2
Distúrbios metabólicos e nutricionais	1.883	1,9
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	1.513	1,5
Distúrbios do sistema imunitário	1.383	1,4
Distúrbios renais e urinários	1.167	1,2
Procedimentos cirúrgicos e médicos	1.007	1,0
Não registrado	771	0,8
Problemas relacionados ao produto	603	0,6
Distúrbios do ouvido e do labirinto	561	0,6
Distúrbios hepatobiliares	505	0,5
Circunstâncias sociais	265	0,3
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	297	0,3

Distúrbios endócrinos	141	0,1
Distúrbios congênitos, de família e genéticos	43	0,0
Total	98.612	100,0

Fonte: Autora.

Tabela 3 – Reações/sintomas descritas em notificações envolvendo pessoas idosas classificadas como erros de medicação de acordo com o *High Level Term* (HLT) (n=4.718). Brasil, janeiro de 2019 a março de 2023.

HLT	n	%
Erros e problemas de administração do produto	2.657	56,3
Erros e problemas de prescrição do produto	774	16,4
Erros de medicação, erros e problemas de utilização do produto NCO	758	16,1
Erros e problemas de dispensação do produto	329	7,0
Erros e problemas de armazenamento do produto no sistema de utilização do produto	61	1,3
Erros e problemas de preparação do produto	52	1,1
Erros e problemas de monitoramento do produto	36	0,8
Erros de transcrição de produtos e problemas de comunicação	33	0,7
Erros e problemas por confusão de produtos	12	0,2
Erros e problemas de seleção do produto	6	0,1
Total	4.718	100,0

Fonte: Autora

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Visto isso, acredita-se que este estudo traz a importante descrição do perfil atual de notificações de suspeitas de EAM relativo a idosos, destacando a necessidade de práticas mais rigorosas e de vigilância contínua para minimizar os riscos associados e promover o uso mais seguro dos medicamentos envolvidos no tratamento da pessoa idosa. O papel do farmacêutico, como profissionais da saúde, nesse contexto vai além de promover o correto preenchimento dos dados, mas se concentra na prevenção da polifarmácia, na análise cuidadosa da farmacoterapia e no fornecimento de informações essenciais para as equipes assistenciais e pacientes, com o objetivo de reduzir os EAM. Por fim, é fundamental reforçar a necessidade de notificação ao sistema não somente aos profissionais da saúde, mas outros perfis de notificadores, permitindo maiores investigações e estabelecimento de estratégias para mitigar os danos envolvendo o uso de medicamentos.

6 CONCLUSÕES

O estudo demonstrou a presença importante de EAM envolvendo idosos e estes são a população mais frequentemente envolvida nos eventos quando comparado a população adulta, sobretudo apresentam previsão de aumento no futuro devido ao envelhecimento da população. Esse contexto sublinha a importância de monitorar atentamente os dados de segurança dos medicamentos após a comercialização nessa população. Portanto, é crucial realizar mais estudos, especialmente para avaliar de maneira abrangente os dados relatados no Sistema VigiMed.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Boletim de farmacovigilância n. 7**. Brasília, Anvisa; 2019. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-07.pdf/view>
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **MedDRA**. Brasília, 08 out. 2020. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/meddra>
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Farmacovigilância**. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia>
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Painel de Notificações de Farmacovigilância, 2021**. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoinformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoesdefarmacovigilancia>.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Dados abertos**. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://dados.gov.br/dados/conteudo/saiba-como-publicar-um-conjunto-de-dados>.
- AITKEN, MURRAY AND GOROKHOVICH, LYUDMILA. **Advancing the Responsible Use of Medicines: Applying Levers for Change** (September 17, 2012). Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://ssrn.com/abstract=2222541>
- ALHAWASSI, TARIQ, M, *et al.* **A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting**. Clin Interv Aging. 2014;1(9):2079-86. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CIA.S71178>
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. **American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults**. 2023. J Am Geriatr Soc. 2023; 71(7): 2052- 2081. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.18372>
- AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. **ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting**. American Society of Hospital Pharmacy. (1995). American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists, 52(4), 417–419. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajhp/52.4.417>
- AMPADU, H. H., *et al.* **Adverse Drug Reaction Reporting in Africa and a Comparison of Individual Case Safety Report Characteristics Between Africa and the Rest of the World: Analyses of Spontaneous Reports in VigiBase®**. Drug Saf. 2016 Apr;39(4):335-45. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4796322/>

ANACLETO, T. A., *et al.* Erros de Medicação. Farmácia Hospitalar. Farmacovigilância hospitalar. Janeiro (2010).

ANGAMO, M.T., *et al.* **Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors.** *Drug Saf.* 2016 Sep;39(9):847-57. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27449638/>

AQUINO, J. A., *et al.* **Scenery of brazilian studies on medication errors: an integrative review.** 1 *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude* 2019. Abr-Jun;10(2):0477. Acesso jun. 2024. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/39728/2/2019_Panorama%20dos%20estudos%20brazileiros%20sobre%20erros%20de%20medica%C3%A7%C3%A3o.pdf

BEIJER, H. J., DE BLAEY, C. J. **Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies.** *Pharm World Sci.* 2002;24(2):46-54. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12061133/>

BERNARDES, A.C.A., *et al.* **Intoxicação Medicamentosa no Idoso.** *Saude Rev.* 15. 53-61 (2005). Acesso jun. 2024. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/290484441_Intoxicacao_Medicamentosa_no_Idoso/citation/download

Borges, M. S., *et al.* (2021). **Perfil das reações adversas imediatas à infusão de quimioterapia em pacientes ambulatoriais em um Hospital Universitário fluminense.** *Research, Society and Development* 2021. Acesso jun. 2024. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/356621006_Perfil_das_reacoes_adversas_imediatas_a_infusao_de_quimioterapia_em_pacientes_ambulatoriais_em_um_Hospital_Universitario_fluminense

BOSCH, C. R. **Estudio sobre la utilización de la talidomida desde los trágicos años sesenta hasta la actualidad: análisis desde la perspectiva legal y ética.** Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) – Universidad de Barcelona, Barcelona. 2012. Acesso jul. 2023. Disponível em: https://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/32366/1/Romaguera_TFG_2012.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. **Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976.** Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília, DF, 24 set. 1976.* Acesso jun. 2023. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6360.htm

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998.** Aprova a Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF, 10 nov. 1998.* Acesso jun. 2023. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução nº 04, de 19 de fevereiro de 2009.** Define os critérios para a seleção de medicamentos essenciais no âmbito do Sistema Único de Saúde

(SUS). Diário Oficial da União, Brasília, DF, 20 fev. 2009. Acesso jun. 2023. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_19_02_2009.html

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Prevenção e Controle de Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) 2011-2022**. Estabelece estratégias para a prevenção e controle de doenças crônicas não transmissíveis. Brasília, DF, 2011. Acesso jun. 2023. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_nacional_dcnt_2011_2022.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP)**. Institui ações para a promoção da segurança do paciente e a melhoria da qualidade nos serviços de saúde. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 1 abr. 2013a. Acesso jun. 2023. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ms/2013/rdc0036_01_04_2013.html

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 36, de 25 de julho de 2013b**. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 26 jul. 2013. Acesso jun. 2023. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0036_25_07_2013.html

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 53, de 14 de novembro de 2013. **Altera a Resolução RDC Nº 36, de 25 de julho de 2013 que institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 14 nov. 2013c. Acesso jun. 2023. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0053_14_11_2013.html#:~:text=Altera%20a%20Resolu%C3%A7%C3%A3o%20RDC%20N%C2%BA,sa%C3%BAde%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%Aancias

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016**. Trata sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa em ciências humanas e sociais. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 24 maio 2016. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 406, de 22 de julho de 2020**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 29 jul. 2020. Acesso jun. 2023. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/4858873/RDC_406_2020_.pdf/c62cdded-e779-4021-858d-852edbd90178

BUDNITZ, D. S., *et al.* **Vigilância Nacional de Atendimentos de Emergência por Eventos Adversos a Medicamentos em Ambulatório**. *JAMA*. 2006; 296(15):1858–1866. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/203690>

CALDERÓN-LARRAÑAGA, A. *et al.* **Polypharmacy patterns: unravelling systematic associations between prescribed medications**. *PLoS One*. 2013 Dec 20;8(12):e84967. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3869920/>

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (CONASS). **A Assistência Farmacêutica no SUS**; Brasília - DF, 2011. Acesso jun. 2023. Disponível em: https://www.conass.org.br/bibliotecav3/pdfs/colecao2011/livro_7.pdf

DAVIES, L. E, *et al.* **Adverse outcomes of polypharmacy in older people: systematic review of reviews.** J Am Med Dir Assoc. 2020;21(2):181-7. Acesso jul. 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2019.10.022>

DUBRALL, D. *et al.* **Adverse drug reactions in older adults: a retrospective comparative analysis of spontaneous reports to the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices.** BMC Pharmacol Toxicol. 2020 Mar 23;21(1):25. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32293547/>

EXTERMANN, M., *et al.* **A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients.** Crit Rev Oncol Hematol. 2004 Jan;49(1):69-75. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14734156/>

FALCONER, N. *et al.* **Defining and classifying terminology for medication harm: a call for consensus.** Eur J Clin Pharmacol 75, 137–145 (2019). Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2567-5>

FRANCHI, C. *et al.* **Changes in drug prescribing to Italian community-dwelling elderly people: the EPIFARM–Elderly Project 2000–2010.** Eur J Clin Pharmacol 70, 437–443 (2014). Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1621-6>

FRENCH SOCIETY OF CLINICAL PHARMACY. **Terminologie de l’erreur médicamenteuse.** Société Française de Pharmacie Clinique. Paris: 64 pages p. 2005.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). **Doenças Crônicas e Longevidade: Desafios para o Futuro.** Rio de Janeiro. Fiocruz; Edições Livres. 2023. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://portolivres.fiocruz.br/doencas-cronicas-e-longevidade-desafios-para-o-futuro>

GANDHI, T.K., *et al.* **Medication safety in the ambulatory chemotherapy setting.** Cancer. 2005; 1;104(11):2477-83. DOI: 10.1002/cncr.21442. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16245353/>

GOMBATA, M. **“Expectativa de vida brasileira cai 4,4 anos com pandemia”.** Valor Econômico, 2022. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://valor.globo.com/brasil/noticia/2022/02/21/expectativa-de-vida-brasileira-cai-44-anos-com-pandemia.ghtml>.

GUTIÉRREZ-VALENCIA, M *et al.* **The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review.** Br J Clin Pharmacol. 2018;84(7):1432-1444. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29575094/>

HALL, M. *et al.* **The spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses.** Br J Clin Pharmacol. 1995 Aug;40(2):173-5. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8562303/>

HORNBUCKLE, K., *et al.* **Evaluation of Spontaneous Adverse Event Reports by Primary Reporter—A 15-Year Review (1983 to 1997).** Ther Innov Regul Sci 33, 1117–1124 (1999). <https://doi.org/10.1177/009286159903300416>

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Tábua completa de mortalidade para o Brasil: análises e tabelas. Rio de Janeiro: IBGE, Coordenação de População e Indicadores Sociais, 2006.** Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=73097>.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo 2022: População por idade e sexo.** Panorama, 2022. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). **To Err Is Human: Building a Safer Health System.** Washington, DC: The National Academies Press; 2000. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.17226/9728>.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS (ISMP). **Desafio Global De Segurança Do Paciente Medicação Sem Danos;** 2018. Acesso jul. 2023. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2018/02/ISMP_Brasil_Desafio_Global.pdf

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS (ISMP). **Medicamentos potencialmente inadequados para idosos;** 2017. Acesso jul. 2023. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2017/09/is_0006_17a_boletim_agosto_ismp_210x276mm_v2.pdf

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS (ISMP). **Medicamentos Potencialmente Perigosos de Uso Hospitalar - Lista Atualizada 2019.** Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2019/02/615-boletim-ismp-fevereiro-2019.pdf>

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS (ISMP). **Prevenção de Erros de Prescrição 2019.** Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2021/03/Boletim-ISMP-Prevencao-Erros-Prescricao.pdf>

KIM, J. H., & SCIALLI, A. R. **Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology, 2011.** 122(1), 1–6. Acesso em jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr088>

KOCHAR, B., *et al.* **Systematic Review of Inclusion and Analysis of Older Adults in Randomized Controlled Trials of Medications Used to Treat Inflammatory Bowel Diseases.** *Inflamm Bowel Dis.* 2021 Aug 19;27(9):1541-1543. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33705536/>

KRUK, M. *et al.* **High-quality health systems in the Sustainable Development Goals era: time for a revolution.** *Lancet Glob Health.* 2018;6(11):e 1196- e1252. Acesso jul. 2023. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2214109X\(18\)30386-](https://doi.org/10.1016/S2214109X(18)30386-)

LAPORTE, J. R.; CARNÉ, X. **Metodología Epidemiológica Básica en Farmacovigilancia.** In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G. (Org.). *Princípios de Epidemiologia del Medicamento.* Barcelona: Masson-Salvat, 1993.

LAVAN, A. H.; GALLAGHER, P. **Predicting risk of adverse drug reactions in older adults.** *Ther Adv Drug Saf.* 2016 Feb;7(1):11-22. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716390/>

LISBY, M., *et al.* **How are medication errors defined? A systematic literature review of definitions and characteristics.** *International journal for quality in health care: journal of the International Society for Quality in Health Care*, 22(6), (2010). 507–518. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzq059>

MARQUES, T. C., *et al.* **Erros de administração de antimicrobianos identificados em estudo multicêntrico brasileiro.** *Revista Brasileira De Ciências Farmacêuticas*, 44(2), 305–314 (2008). Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000200016>

MEDICAL DICTIONARY FOR REGULATORY ACTIVITIES (MEDDRA). **Guia Introductório MedDRA Versão 25.1.** Estados Unidos da América, set 2022. Acesso jul. 2023. Disponível em: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_25_1_Portuguese.pdf

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RESOLUÇÃO - RDC Nº 36, DE 25 DE JULHO DE 2013.** Acesso jul. 2023. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0036_25_07_2013.html

MOORE, N. **Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. (2018).** *British journal of clinical pharmacology*, 45(3), 301–308. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00667.x>

MONTEIRO, C. *et al.* **Headache as an Adverse Reaction to the Use of Medication in the Elderly: A Pharmacovigilance Study.** *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 7;18(5):2674. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7967518/>

MOTA, D. M., VIGO, A.; KUCHENBECKER, R. S. **Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 35, n. 8, p. e00148818, 2019. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/R7bczLn63QHXLKXctTVMbZD/?lang=pt#>

MUDIGUBBA, M. *et al.* **Evaluation of Predisposing Factors Associated with Suspected Adverse Drug Reactions of Hospitalized Patients.** *Journal of Young Pharmacists*. 10. 202-207. 10.5530/jyp. 2018.10.45. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://jyoungpharm.org/article/1124>

MURTHY, R. **Implementation of strategies to control antimicrobial resistance.** *Chest*. 2001 Feb;119(2 Suppl):405S-411S. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11171777/>

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE; **Health and Medicine Division; Board on Health Care Services; Board on Global Health; Committee on Improving the Quality of Health Care Globally.** *Crossing the global quality chasm:*

improving health care worldwide. Washington (DC): National Academies Press; 2018. Acesso em jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.17226/25152>, accessed 16 July 2021

NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION (NCCMERP). **Index for categorizing medication errors, 2001**. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://www.nccmerp.org/>

O'MAHONY, M. S, PARBHOO, A. **Deprescribing in older people**. Br J Hosp Med (Lond). 2020;81(1):1-9. Acesso jul. 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.12968/hmed.2019.0213>.

OLIVEIRA, M. A.; BERMUDEZ, J. A.; SOUZA, A. C. **Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada?** Cadernos de Saúde Pública, v.15, n.1, p.99-112. 1999. Acesso em jul. 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/bwPC4DV8v5D6bcn3SwhTTD/?lang=pt&format=pdf>

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Boas práticas de farmacovigilância para as Américas**. (OPAS. Rede PAHRF Documento Técnico No 5., Org.). Washington, D.C: [s.n.], 2011. Acesso jul. 2023; Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Red-PARF-5-Port.pdf>

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **A importância da farmacovigilância. Monitorização de Medicamentos**. Brasília: OPAS; 2005. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Aide memoire. Por una estrategia nacional que garantice medicamentos seguros y su uso apropiado**. Ginebra: OMS; 2008. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://who-umc.org/media/1212/aide-memoire-es.pdf>

PETROCINI, R. K. *et al.* **Proposed health actions in care transition programs for older adults: an integrative review**. Research, Society and Development, [S. l.], v. 11, n. 3, p. e35611326591, 2022. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/26591>. Acesso em: 21 jul. 2023.

PINTO, I. V. L. *et al.* **Avaliação da compreensão da farmacoterapia entre idosos atendidos na Atenção Primária à Saúde de Belo Horizonte, MG, Brasil**. 2016. Ciência & Saúde Coletiva, 21(11), 3469–3481. Acesso jul. 2023. Disponível em <https://doi.org/10.1590/1413-812320152111.19812015>:

PIRMOHAMED, M. *et al.* **Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients**. BMJ. 2004;329(7456):15-19. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15231615/>

PRETORIUS, R. W. *et al.* **Reducing the risk of adverse drug events in older adults**. Am Fam Physician. 2013;87(5):331-336. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23547549/>

PONTEFRACCT, S.K., *et al.* **Impact of a commercial order entry system on prescribing errors amenable to computerised decision support in the hospital setting: a prospective pre-post study**. BMJ Qual Saf. 27:725–36, 2018. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572298/>

ROTHMAN, K. J. *et al.* **The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio.** *Pharmacoepidemiol. drug saf.* 2004;13:519–523. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pds.1001>

ROSELLÓ, S. *et al.* **ESMO Guidelines Committee. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines.** *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv100-iv118. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881914/>

SCHURIG, A. M., *et al.* **Adverse drug reactions (ADR) and emergencies.** The prevalence of suspected ADR in four emergency departments in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115:251–258. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29735005/>

SEVALHO, G. **Farmacovigilância: bases históricas, conceituais e operacionais Ciências Farmacêuticas.** In: GOMES, M. J. V. M.; REIS A. M. M. (Orgs.). *Uma abordagem em Farmácia Hospitalar.* 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 109-124.

SFERAZZA, G. *et al.* **Suspected adverse drug reactions (ADRs) trends in older Italian patients: an analysis from the National Pharmacovigilance Network.** *Aging Clin Exp Res.* 2021 Jun;33(6):1683-1687. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31429004/>

SILVA, A. E. B. DE C. *et al.* **Adverse drug events in a sentinel hospital in the State of Goiás, Brazil.** *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 19, n. 2, p. 378–386, mar. 2011. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/tCkHZZXFBXmftW6MdpNFSDB/?lang=en#ModalHowcite>

SHIN, H. *et al.* **Geriatrics on beers criteria medications at risk of adverse drug events using real-world data.** *Int J Med Inform.* 2021 Oct;154:104542. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34411951/>

SLAWOMIRSKI, L., AURAAEN, A., KLAZINGA, N. **The economics of patient safety: strengthening a value-based approach to reducing patient harm at national level.** *OECD Health Working Papers No. 96.* Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2017. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1787/5a9858cd-en>, accessed 16 July 2021

SONAWANE, K. B. *et al.* **Serious Adverse Drug Events Reported to the FDA: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System 2006-2014 Database.** *J Manag Care Spec Pharm.* 2018 Jul;24(7):682-690. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10397884/>

SOUSA, L. A. O. *et al.* **Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 34, 2018. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00040017>

SOUZA, B. G. *et al.* **Eventos adversos a medicamentos entre idosos no Brasil antes e após o início da pandemia da COVID-19.** *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, "Rio de Janeiro, Brasil", v. 10, n. 3, p. 13–21, 2022. DOI: 10.22239/2317-269x.02045. Acesso jul. 2023. Disponível em:

<https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/2045>. Acesso em: 17 jul. 2023.

VIEIRA, L. B. *et al.* **Use of potentially inappropriate medication by older adults in a southern municipality of Minas Gerais: prevalence study.** *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude.* 2023. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/827>

WATSON, S., *et al.* **Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century.** *EClinicalMedicine.* 2019 Oct 25;17:100188. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.10.001. Acesso jun. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31891132/>

WOOLF, S. H. *et al.* **Effect of the covid-19 pandemic in 2020 on life expectancy across populations in the USA and other high-income countries: simulations of provisional mortality data** *BMJ* 2021; 373: n1343 Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1343>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. **ATC/DDD Index 2023.** Acesso jul. 2023. Disponível em: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Medication Without Harm.** WHO Global Patient Safety Challenge; 2017. Acesso jul. 2023; Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-SDS-2017.6>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Patient Safety Action Plan 2021–2030 Global patient safety action plan 2021–2030: towards eliminating avoidable harm in health care.** Geneva; 2021. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240032705>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning systems.** Geneva, Switzerland: Author Retrieved March. 2005;16:2010. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69797>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) **Safety monitoring of medicinal products.** Geneva, 2002. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42493>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety.** Final Technical Report January; 2009. Acesso jul. 2023. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70882/WHO_IER_PSP_2010.2_eng.pdf

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Causality Assessment in an Evolving Pharmacovigilance Landscape.** Uppsala Monitoring Centre Research Conference. May 24–25, 2012, Uppsala, Sweden. Acesso jun. 2024. Disponível em: https://who-umc.org/media/164840/umc-conference-report_2012.pdf

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Seventy-second World Health Assembly (WHA). **WHA72.6: Global action on patient safety.** 28 May 2019. Acesso jun. 2023. Disponível em: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_R6-en.pdf?ua=1

WU, C. **Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study.** *Drug Saf.* 2012 Sep 1;35(9):769-81. Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22823502/>

YOKOTA, R. T., *et al.* **Contribution of chronic conditions to functional limitations using a multinomial outcome: results for the older population in Belgium and Brazil.** *Arch Public Health* 75, 68 (2017). Acesso jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13690-017-0235-3>