

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
MESTRADO EM SAÚDE COLETIVA**

**GUIDYAN ANNE SILVA SANTOS**

**MORTALIDADE E INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR  
AGRAVOS PROVOCADOS POR MEDICAMENTOS NO  
BRASIL: ANÁLISE DE 2000 A 2014.**

**FLORIANÓPOLIS  
2017**



Guidyan Anne Silva Santos

**MORTALIDADE E INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR  
AGRAVOS PROVOCADOS POR MEDICAMENTOS NO  
BRASIL:  
ANÁLISE DE 2000 A 2014.**

Dissertação submetida ao Programa de  
Pós-graduação em Saúde Coletiva da  
Universidade Federal de Santa  
Catarina para a obtenção do Grau de  
Mestre em Saúde Coletiva.  
Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Alexandra  
Crispim Boing

Florianópolis  
2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor através do  
Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Santos, Guidyan Anne Silva

Mortalidade e internações hospitalares por agravos provocados por medicamentos no Brasil : análise de 2000 a 2014. / Guidyan Anne Silva Santos ; orientadora, Alexandra Crispim Boing, 2017.  
117 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Florianópolis, 2017.

Inclui referências.

1. Saúde Coletiva. 2. Intoxicação. 3. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. 4. Sistemas de informação hospitalar. 5. Registros de mortalidade. I. Boing, Alexandra Crispim. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. III. Título.

Guilqyan Anne Silva Santos

**MORTALIDADE E INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR  
AGRAVOS PROVOCADOS POR MEDICAMENTOS NO  
BRASIL: ANÁLISE DE 2000 A 2014.**

Dissertação aprovada e julgada adequada para obtenção do Título  
de Mestre (a) pelo Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva.

Florianópolis, 27 de julho de 2017.

Profa. Josimari Telino de Lacerda, Dra.  
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Alexandra Luizi Borg  
Profa. Alexandra Crispim da Silva Böing, Dra.  
UFSC (Presidente)

Franciele Cembanuel  
Profa. Franciele Cembanuel, Dra.  
(UFSC)

Claudia  
Profa. Claudia Flemming Colussi, Dra.  
(UFSC)

Guilqyan Anne Silva Santos

**MORTALIDADE E INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR  
AGRAVOS PROVOCADOS POR MEDICAMENTOS NO  
BRASIL: ANÁLISE DE 2000 A 2014.**

Dissertação aprovada e julgada adequada para obtenção do Título  
de Mestre (a) pelo Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva.

Florianópolis, 27 de julho de 2017.

Profa. Josimari Telino de Lacerda, Dra.  
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Alexandra Luizi Borg  
Profa. Alexandra Crispim da Silva Böing, Dra.  
UFSC (Presidente)

Franciele Cembanuel  
Profa. Franciele Cembanuel, Dra.  
(UFSC)

Claudia  
Profa. Claudia Flemming Colussi, Dra.  
(UFSC)



Dedico este trabalho aos meus pais Nilton e Terezinha, por serem o que são – as pessoas mais incríveis que já vi na minha vida. Àquele que esteve ao meu lado do início ao fim desta jornada, Artur Andermann, por ser possivelmente o namorado mais companheiro e paciente que existe. E especialmente à Marich, a mais nova estrelinha no céu. Por ser o cãozinho responsável por eu ter me tornado médica veterinária e por me proporcionar 10 anos de lealdade e amor, e o resto da vida de boas lembranças e saudades.



## AGRADECIMENTOS

À professora e orientadora Dra. Alexandra Crispim Boing, profissional de conduta exemplar, pela orientação sempre útil e precisa, e pela dedicação tão evidente que inspira todos a dedicar-se ao máximo também. Obrigada pela oportunidade de ser sua orientada.

Aos professores que colaboraram com a avaliação do protocolo de revisão sistematizada e a qualificação deste projeto – Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Hallal, Prof. Dr. Antônio Boing e Prof.<sup>a</sup> Dra. Maruí Corseuil.

Aos membros do Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia (GPFAR), pelas diversas contribuições ao longo da construção desta pesquisa.

Ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina, pela oportunidade de cursar o mestrado e pela estrutura disponibilizada aos alunos do Programa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos.

E a todos que de alguma forma contribuíram para a realização desta dissertação. Muito obrigada!



## RESUMO

Nos últimos anos, os agravos provocados por medicamentos (APM) tornaram-se importante causa de hospitalização e mortalidade, constituindo um tema de grande relevância para a Saúde Pública. O objetivo do estudo foi descrever a tendência da mortalidade e das internações hospitalares por agravos provocados por medicamentos no Brasil, durante o período compreendido entre 2000 e 2014. A presente dissertação trata-se de um estudo descritivo, do tipo ecológico, de série temporal, utilizando-se os dados disponíveis no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS). A população foi analisada segundo sexo, região de residência e faixa etária, e para a definição dos eventos, foram utilizados códigos CID-10. A análise de tendência da série histórica foi realizada por regressão linear generalizada pelo método de Prais-Winsten, com correção do efeito de autocorrelação de primeira ordem, a fim de permitir indicar a tendência de óbitos e de internações hospitalares estacionária ( $p > 0,05$ ), declinante ( $p < 0,05$  e coeficiente da regressão negativo) ou ascendente ( $p < 0,05$  e coeficiente da regressão positivo). Tanto os óbitos quanto as hospitalizações por APM ocorridas no Brasil durante o período estudado apresentaram tendência ascendente. A análise por regiões mostrou a região Norte com tendência estacionária para óbitos e ascendente para hospitalizações, Nordeste com tendência estacionária para os dois eventos, Centro-Oeste com tendência ascendente para óbitos e estacionária para hospitalizações, e as regiões Sudeste e Sul, com tendência ascendente para os dois eventos. Na análise por faixa etária, a tendência apresentou-se declinante para menores de 5 anos nos dois eventos; a tendência de óbitos foi ascendente para maiores de 4 anos e a de hospitalizações, ascendente para a faixa de 20 a 59 anos. Os APM apresentam considerável contribuição para a ocorrência de óbitos e hospitalizações no Brasil e os sistemas de informação SIM e SIH-SUS são fontes de dados de qualidade satisfatória para estudos de base populacional sobre mortalidade e morbidade hospitalar no país.

**Palavras-chave:** Intoxicação. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. Sistemas de informação hospitalar. Registros de mortalidade.



## ABSTRACT

In the last years, adverse drug events became an important cause of hospitalization and mortality, being a relevant issue in Public Health. The aim of study was to describe trends in mortality and hospital admissions for adverse drug events in Brazil, between 2000 and 2014. This dissertation it is a descriptive ecological study of tempotal series, using national data available in Brazilian Mortality Information System and Brazilian Health System's Hospital Admissions Database. The population was analysed by sex, region of residence and age group. CID-10 codes were selected for definition of events. Trends of historical series analysis was performed by generalized linear regression for Prais-Winsten method with first order autocorrelation effect corrected, in order to indicate stationary trends in deaths and hospital admissons ( $p > 0,05$ ), decreasing trends ( $p < 0,05$  and negative regression coefficient) or increasing trends ( $p < 0,05$  and positive regression coefficient). Deaths and hospitalizations for adverse drug events in Brazil showed increasing trends during the study period. The analysis by region showed Northen Brazil with stacionary trends in deaths and increasing trends in hospitalization, Northeast with stacionay trends for both events, Midwest with increaseing trends in deaths and stacionary trends in hospitalization, and Southeast and South with increasing trends for both events. The analysis by age group showed decreasing trends for both events in children under 5 years, increasing trends in deaths of older than 4 years and increasing trends in hospitalization of adults aged 20 to 59 years. The adverse drug events have a considerable contribution to occurrence of deaths and hospitalization in Brazil and the information systems are data sources of satisfactory quality for population-based studies about mortality and hospital morbidity.

**Keywords:** Poisoning. Drug-related side effects and adverse reactions. Hospital information systems. Mortality.



## APRESENTAÇÃO AOS LEITORES

O presente trabalho trata-se da Dissertação de Mestrado intitulada **“Mortalidade e internações hospitalares por agravos provocados por medicamentos no Brasil: análise de 2000 a 2014”**, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPGSC) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Esta dissertação é composta por duas partes; a primeira apresenta a introdução, a revisão de literatura, a pergunta de pesquisa, os objetivos, os métodos e as referências bibliográficas, enquanto que a segunda apresenta os resultados encontrados e a discussão, na forma de artigo elaborado a partir da dissertação, conforme o regimento do PPGSC/UFSC.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma apresentando as etapas da revisão de literatura sistematizada.....	52
Quadro 1 - Bases bibliográficas eletrônicas, estratégias de busca e referências obtidas.....	50
Quadro 2 - Códigos da 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) utilizados para seleção, referentes a intoxicação medicamentosa e reações adversas ao uso de medicamentos.....	68
Quadro 3 - Definições das variáveis descritivas coletadas quanto à sua natureza, categorias e sistema de informação em saúde (Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM e Sistema de Informações Hospitalares do SUS – SIH/SUS)....	70
Quadro 4 - Cálculos utilizados para a obtenção das taxas de mortalidade e internação hospitalar por agravos provocados por medicamentos utilizadas no estudo.....	71
Quadro 5 - População padrão mundial sugerida pela Organização Mundial da Saúde (OMS).....	71



## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 -	Termos e códigos da 10ª Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) utilizados na literatura sobre o tema. Publicações encontradas através da revisão sistematizada.....	48
------------	--	----



## ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRACIT	Associação Brasileira dos Centro de Informação e Assistência Toxicológica
ABRASCO	Associação Brasileira de Saúde Coletiva
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APM	Agravos Provocados por Medicamentos
APVP	Anos Potenciais de Vida Perdidos
CEMSQHC	Comitê Europeu de Especialistas em Administração de Segurança e Qualidade em Cuidados com a Saúde
CIATs	Centros de Assistência e Informações Toxicológicas
CID-10	10ª Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CNS	Cartão Nacional de Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DNV	Declaração de Nascido Vivo
DO	Declaração de Óbito
EAM	Eventos Adversos a Medicamentos
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IHI	Institute for Healthcare Improvement
IM	Intoxicações Medicamentosas
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Headings
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCNE	Pharmaceutical Care Network Europe
PPGSC	Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva
PRM	Problemas Relacionados a Medicamentos
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RIPSA	Rede Interagencial de Informações para a Saúde
SciELO	Scientific Eletronic Library Online
SES	Secretarias Estaduais de Saúde
SIA-SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS
SIAB	Sistema de Informações da Atenção Básica
SIH-SUS	Sistema de Informações Hospitalares do SUS
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Nacional de Agravos de Notificação
SINASC	Sistema de Nascidos Vivos
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
SIS	Sistemas de Informação em Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde

TVAM  
UFSC  
UMC

Taxa de Variação Anual Média  
Universidade Federal de Santa Catarina  
Uppsalla Monitoring Centre

## SÚMARIO

<b>PARTE 1.....</b>	<b>23</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>25</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>29</b>
2.1 CONCEITOS E TERMINOLOGIA.....	29
2.2 CONSUMO DE MEDICAMENTOS E FATORES ASSOCIADOS.....	30
2.3 INTOXICAÇÃO POR MEDICAMENTOS.....	33
2.4 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.....	35
2.5 FARMACOVIGILÂNCIA.....	36
2.6 SISTEMAS DE INFORMAÇÃO.....	40
<b>2.6.1 Sistema de Informação sobre Mortalidade.....</b>	<b>44</b>
<b>2.6.2 Sistema de Informações Hospitalares.....</b>	<b>45</b>
2.7 DEFINIÇÕES E FORMAS DE MENSURAÇÃO DOS AGRAVOS PROVOCADOS POR MEDICAMENTOS.....	46
2.8 PEVALÊNCIA DE ÓBITOS E INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR AGRAVOS PROVOCADOS POR MEDICAMENTOS.....	49
<b>2.8.1 Estratégias de busca bibliográfica.....</b>	<b>49</b>
<b>2.8.2 Estudos no âmbito nacional.....</b>	<b>52</b>
<b>2.8.3 Estudos no âmbito internacional.....</b>	<b>55</b>
<b>2.8.4 Limitações gerais dos estudos.....</b>	<b>61</b>
<b>3 PERGUNTA DE PESQUISA.....</b>	<b>63</b>
<b>4 OBJETIVOS.....</b>	<b>65</b>
4.1 OBJETIVO GERAL.....	65
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	65
<b>5 MÉTODOS.....</b>	<b>67</b>
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	67
5.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	67
5.3 DESFECHOS E VARIÁVEIS DESCRITIVAS.....	67
5.4 ANÁLISE DOS DADOS.....	70
<b>6 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>73</b>
<b>PARTE II.....</b>	<b>90</b>



## **PARTE I**



## 1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o número de estudos sobre utilização de medicamentos apresentados em congressos ou publicados em periódicos correntes tem crescido cada vez mais ao longo dos anos (Castro, 2000; Leite *et al.*, 2008). Pesquisas sobre qualidade de prescrição, efeitos adversos, farmacovigilância, perfil de uso de medicamentos, fatores que influenciam a prescrição, consumo de psicofármacos e de antimicrobianos, bem como o consumo de medicamentos por gestantes, crianças, adultos e idosos, têm sido realizadas no país. Tal acréscimo indica a grande relevância que o tema assumiu no campo científico, pois o medicamento deixou de ser apenas um agente terapêutico, apresentando-se como um elemento potencialmente problemático, como aponta Laporte *et al.* (1989), uma vez que a sua utilização não impede que ocorram efeitos adversos de grande importância para os usuários.

É inegável a importância dos medicamentos para a redução das taxas de mortalidade e morbidade das populações, mas apesar do crescimento dos recursos terapêuticos para o combate das enfermidades, há também o incremento no número de casos de problemas relacionados ao tratamento medicamentoso.

A percepção do que é tido como seguro e as exigências de segurança dos medicamentos modificaram-se ao longo do tempo, em função de avanços terapêuticos e também de ocorrências desastrosas decorrentes do uso de medicamentos (Otero e Dominguez-Gil, 2000). Deste modo, incidentes com medicamentos têm chamado a atenção de profissionais, instituições e autoridades sanitárias em todo o mundo, devido ao fato de contribuírem para o aumento da morbidade e da estadia hospitalar, para a imposição de custos ao sistema de saúde e para alterações negativas na qualidade da assistência prestada (Otero e Dominguez-Gil, 2000; Classen, 2003).

Em 2002, foi conduzida uma meta-análise sobre internações hospitalares no mundo devido a problemas relacionados a medicamentos e verificou-se que a prevalência de internações por esse motivo variou de 3,0% a 9,0% e que 50,0% destas internações poderiam ter sido evitadas pelo uso racional dos medicamentos (Winterstein *et al.*, 2002). Segundo Hepler (2000), as principais causas de morbidade relacionadas a medicamentos são referentes a prescrições inadequadas, reações adversas, falta de acesso aos medicamentos, superdosagem, subdosagem e erros de medicação.

Um estudo conduzido no Reino Unido identificou que 10,0% das internações hospitalares entre os idosos tiveram como causa as

reações adversas a medicamentos (Chetley, 1995). Nos Estados Unidos, uma análise de tendência das taxas de mortalidade por intoxicações medicamentosas no país entre os anos de 1994 e 2010 relatou mais de 300 mil mortes, sendo que as taxas foram aumentando no decorrer do tempo de estudo em todas as regiões e grupos demográficos, e apresentaram como principal causa a intoxicação acidental, responsável por 71,0% dos casos (Richardson *et al.*, 2015).

Em 2012 no Brasil, os medicamentos foram a principal causa de intoxicação entre os eventos identificados pelos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATs) estaduais (27,3% do total), causando 101 mortes neste período (SINITOX, 2012). Os estudos sobre intoxicações medicamentosas no Brasil têm como tema mais frequentemente abordado a caracterização dos perfis de mortalidade e internações hospitalares, relacionando variáveis como faixa etária e sexo do paciente, circunstância da intoxicação e classe terapêutica envolvida (Bortoleto e Bochner, 1999; Mendonça e Marinho, 2005; Gandolfi e Andrade, 2006; Rozenfeld, 2007; Bochner e Souza, 2008; Margonato *et al.*, 2008; Mota *et al.*, 2012). Porém, a maioria dos estudos publicados tem utilizado como fonte de dados os registros disponíveis no Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) e nos bancos de dados dos CIATs. A questão é que esta fonte de dados torna os estudos focados em espaços regionalizados e com informações de qualidade e quantidade comprometidas, uma vez que o número de CIATs que enviam dados ao SINITOX é insuficiente para cobrir toda a extensão territorial do país – atualmente são 30 CIATs distribuídos em 20 estados do país, sendo que destes, 9 encontram-se apenas no estado de São Paulo (ABRACIT, 2017). Além disso, esta notificação é realizada de maneira espontânea, gerando falta de padronização entre os dados dos diferentes CIATs; e como grande parte dos atendimentos é feita diretamente na rede de serviço de saúde, os centros acabam não tomando conhecimento sobre todas as ocorrências (Bortoleto e Bochner, 1999; Gandolfi e Andrade, 2006; Bochner e Souza, 2008; Mota *et al.* 2012).

Diante disso, ganha importância a realização de um estudo que tenha como fonte os dados disponibilizados pelos Sistemas de Informação em Saúde sobre Mortalidade (SIM) e Internações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS), ambos de abrangência nacional, notificação compulsória e qualidade satisfatória.

Neste contexto, o objetivo do presente estudo é descrever e analisar a tendência da mortalidade e das internações hospitalares por

agravos provocados por medicamentos no Brasil, no período compreendido entre 2000 e 2014.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 CONCEITOS E TERMINOLOGIA

A heterogeneidade dos conceitos utilizados para identificar os agravos provocados por medicamentos dificulta a comparação entre os estudos sobre o assunto (Van Mil *et al.*, 2004). Em seu estudo sobre terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar, Rissato *et al.* (2008) concluem que os pesquisadores exercem preferência ao escolher os termos de suas pesquisas, ultrapassando ou reelaborando definições que se mostrem insuficientes.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) disponibiliza um glossário para emprego em farmacovigilância, seguindo os termos preconizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS); segundo este glossário, quaisquer ocorrências médicas desfavoráveis que possam ocorrer durante um tratamento medicamentoso, sem ter necessariamente relação causal com o uso do medicamento, são consideradas eventos adversos a medicamentos (EAM) e entre as ocorrências que têm relação causal com o medicamento, estão as reações adversas a medicamentos (RAM) e as intoxicações medicamentosas (IM), ambas respostas indesejáveis decorrentes do uso, com a diferença de que na primeira as doses utilizadas são as usualmente empregadas e, portanto, a resposta é sempre não intencional; e na segunda, as doses utilizadas são superiores às usuais, podendo a resposta indesejável ser acidental – relacionada a eventos de automedicação, erros de dosagem, terapêutica inadequada, confusão entre medicamentos e ingestão involuntária; ou intencional – relacionada a situações de abuso, uso indevido e autolesão (WHO, 2008; ANVISA, 2009; Pereira, 2009).

Em 1999, durante a Conferência Europeia sobre Atenção Farmacêutica *Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE)*, foi definido o termo Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM), sendo este a ocorrência de problemas na farmacoterapia de um indivíduo que causam ou podem causar interferência nos resultados terapêuticos (Aizenstein e Tomassi, 2011). Os PRM abrangem as RAM, consideradas não-evitáveis e sempre causadoras de dano; e os erros de medicação, considerados evitáveis e, portanto, podendo ou não causar danos ao usuário (Aizenstein e Tomassi, 2011). Porém, alguns autores preferem utilizar o termo EAM em substituição ao PRM (Forster *et al.*, 2004; Morimoto, 2004), devido à sua maior amplitude e visto que o Comitê Europeu de Especialistas em Administração de Segurança e

Qualidade em Cuidados com a Saúde (CEMSQHC) ressalva que o uso do termo PRM deve ser evitado no âmbito da segurança de medicamentos, uma vez que o seu emprego refere-se aos processos de atenção ou cuidado farmacêutico (“*pharmaceutical care*”), possibilitando confusões na abordagem sistêmica dessa segurança (Rissato *et al.*, 2008).

Rozenfeld (2007), em seu estudo sobre eventos medicamentosos no ambiente hospitalar, utiliza o termo Agravos Provocados por Medicamentos (APM) para agrupar o conjunto de códigos da categoria “Efeitos adversos de drogas, medicamentos e substâncias biológicas usadas com finalidade terapêutica” da 10ª Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), em função do objetivo de ampliar o estudo para os vários agravos provocados pelo uso de medicamentos. Este conjunto inclui intoxicações e sequelas de intoxicações; erros na prescrição ou na administração, diluição ou dosagem; lesões auto-provocadas intencionalmente; envenenamentos cuja intenção é indeterminada; envenenamentos acidentais; e complicações consequentes à infusão, transfusão ou injeção terapêutica.

Em virtude da coexistência e da utilização de várias definições, os estudos sobre o tema têm utilizado diferentes termos para mensurar hospitalizações e óbitos relacionados a medicamentos. Neste estudo, o termo APM foi utilizado por possuir uma maior abrangência de mensuração dos eventos relacionados ao uso de medicamentos envolvidos nos óbitos e hospitalizações, uma vez que inclui situações que envolvem tanto IM, quanto RAM.

## 2.2 CONSUMO DE MEDICAMENTOS E FATORES ASSOCIADOS

Durante o século XX, os medicamentos tornaram-se uma importante ferramenta terapêutica, promovendo melhoria significativa da qualidade e da expectativa de vida da população (Arrais, 2004). Apesar do avanço obtido no desenvolvimento, produção e controle de qualidade dos medicamentos, é cada vez mais evidente que o acesso e o uso dos medicamentos exercem grande influência sobre o resultado do tratamento, independente da eficácia, segurança e qualidade do produto (Pereira *et al.*, 2008).

A preocupação com a segurança dos usuários vem reforçando a atenção ao manejo dos riscos associados ao uso de medicamentos (Marques, 2013), fato que pode ser observado na publicação cada vez mais frequente de estudos sobre a utilização de medicamentos. Estes

estudos geram informações sobre os produtos consumidos, quem os consome, como e para qual finalidade, permitindo identificar os grupos populacionais mais vulneráveis ao uso irracional e as classes terapêuticas mais utilizadas de modo inadequado (Rozenfeld e Valente, 2004).

A utilização de medicamentos sofre influência de aspectos demográficos, socioeconômicos, comportamentais e culturais, do perfil de morbidade da população, das características do mercado farmacêutico e das políticas governamentais ligadas ao setor (Loyola *et al.*, 2002; Bertoldi *et al.*, 2004; Arrais *et al.*, 2005; Arrais, 2009).

Os resultados apresentados no *World Medicine Situation Report 2011* da OMS apontaram aumento no consumo de medicamentos nos últimos anos em todos os países estudados, especialmente entre aqueles de baixa renda. Segundo o relatório, a utilização de medicamentos para tratamento de doenças crônicas foi a que mais cresceu, e as projeções indicam um aumento ainda mais significativo conforme seja estabelecido amplo acesso a estes medicamentos em todos os países (WHO, 2013).

No Brasil, o perfil demográfico e epidemiológico atual é caracterizado pelo aumento da expectativa de vida e pela alta prevalência de doenças crônicas, muitas vezes concomitantes, o que tem por consequência a utilização de múltiplos medicamentos (Silveira *et al.*, 2014), contribuindo para o aumento de consumo. Além disso, a prática da venda indiscriminada nas farmácias, a propaganda de medicamentos de venda livre na mídia, um sistema de saúde com insuficiências e o custo elevado dos planos privados de saúde e das consultas particulares são fatores que favorecem o uso irracional de medicamentos (Schmid *et al.*, 2010).

Estudos de base populacional sobre a utilização de medicamentos no país apontam um maior consumo entre os indivíduos de maior poder aquisitivo e idade, do sexo feminino, e com maior número de doenças crônicas (Loyola *et al.*, 2002; Bertoldi *et al.*, 2004; Arrais *et al.*, 2005; Ribeiro *et al.*, 2008).

Em seu estudo sobre automedicação, Loyola *et al.* (2002) analisaram prevalência e fatores associados ao uso de medicamentos no município de Bambuí/MG. Os resultados apresentaram prevalência de automedicação de 28,8%, sendo os analgésicos e antipiréticos os medicamentos não-prescritos mais consumidos. Sexo feminino e idade acima de 40 anos foram alguns dos fatores que apresentaram associação significativa à prática da automedicação (Loyola *et al.*, 2002).

Em 2004, Bertoldi *et al.* estudaram os padrões de utilização de medicamentos no município de Pelotas/RS e observaram prevalência de uso de 65,9%, apresentando-se também maior entre o sexo feminino (40,0% maior do que entre os homens, excluindo-se o uso de contraceptivos) e idades avançadas (90,5% acima dos 60 anos); além de maior prevalência nos níveis econômicos elevados (23,8% das pessoas pertencentes ao nível A usaram 3 ou mais medicamentos, sendo este percentual de 13,4% na classe E). Os medicamentos mais utilizados foram analgésicos, antiinflamatórios e anti-hipertensivos, sendo que 54,8% dos medicamentos utilizados foram para tratamento de doenças crônicas (Bertoldi *et al.*, 2004).

Arrais *et al.*, (2005) estudaram o consumo de medicamentos em Fortaleza/CE, encontrando uma prevalência de 49,7%. O consumo apresentou-se, de forma semelhante aos estudos citados anteriormente, mais elevado entre as pessoas com renda mensal superior a três salários mínimos (55,2%), do sexo feminino (55,6%), com idade maior ou igual a 50 anos (67,2%) e que referiram doença crônica (88,0%) (Arrais *et al.*, 2005).

Um inquérito sobre o uso de medicamentos por idosos aposentados no município de Belo Horizonte/MG foi realizado por Ribeiro *et al.* (2008) e apresentou prevalência de 90,1%, sendo novamente maior entre as mulheres (93,4%) nos três grupos de princípios ativos mais utilizados pelos idosos, que foram os medicamentos de sistema cardiovascular, sistema nervoso e do trato alimentar e metabolismo. Além disso, observou-se associação positiva entre o uso de medicamentos e idade maior ou igual a 80 anos (Ribeiro *et al.*, 2008).

Observando estes resultados, é possível chegar a algumas conclusões gerais sobre padrão de consumo de medicamentos atual. Referente aos níveis socioeconômicos, é reconhecido que os seguimentos mais desfavorecidos têm restrições de acesso aos serviços de saúde e aos medicamentos em geral e, no Brasil, uma parcela representativa da população (aproximadamente 71%) depende do Sistema Único de Saúde (SUS) para a aquisição de medicamentos (Costa *et al.*, 2011), vivenciando grande tempo de espera para atendimento ou mesmo não obtendo o acesso ao tratamento, o que justifica o maior consumo entre indivíduos de poder aquisitivo mais elevado.

Quanto à associação do maior consumo a idades mais avançadas, pode ter relação o fato de que o indivíduo idoso utiliza mais os serviços de saúde e sofre internações hospitalares mais

frequentemente e de maior duração, além disso, o aumento da prevalência de doenças crônicas com a idade demanda um maior consumo de medicamentos e pessoas de idade avançada são mais sensíveis a efeitos adversos, interações medicamentosas e toxicidade (Oliveira *et al.*, 2012).

A diferença observada entre mulheres e homens tem sido explicada por aspectos socioculturais e biológicos que favorecem o adoecimento de mulheres, e também pelo maior autocuidado, busca por serviços de saúde, e exposição a medicamentos entre as mulheres (Santos *et al.*, 2009).

Também é possível concluir que a compreensão por parte dos profissionais da saúde dos fatores envolvidos no consumo de medicamentos, na adesão ao tratamento, na prática do uso irracional e da automedicação, e na implicação da organização dos serviços e da simbologia relacionada ao medicamento, pode contribuir para o embasamento da promoção de uma farmacoterapia de qualidade para a população (Leite *et al.*, 2008).

Desta forma, torna-se cada vez mais importante conhecer o perfil epidemiológico e os fatores que influenciam o consumo dos medicamentos na população, especialmente para o delineamento de medidas de contenção de gastos farmacêuticos e melhoria das políticas de assistência à saúde (Arrais *et al.*, 2005).

## 2.3 INTOXICAÇÃO POR MEDICAMENTOS

A OMS conceitua IM como uma ocorrência médica desfavorável ocorrida devido ao tratamento com medicamentos onde as doses empregadas são superiores às usuais. A intoxicação pode ser classificada em acidental ou intencional dependendo da circunstância do evento, sendo relacionada à prática da automedicação, erros de dosagem, terapêutica inadequada, confusão entre medicamentos e ingestão involuntária no primeiro caso, e a situações de abuso, uso indevido e autolesão, no segundo (WHO, 2008; ANVISA, 2009; Pereira, 2009).

Em 2014, o *Annual Report of the American Association of Poison Control Centers* registrou mais de 2 milhões de exposições a agentes tóxicos, sendo que entre as cinco principais classes de substâncias, três corresponderam a medicamentos: 11,3% das exposições relacionadas a analgésicos, 5,9% a sedativos/hipnóticos/antipsicóticos e 4,4% a antidepressivos (Mowry *et al.*, 2015).

No Brasil, dados registrados no SINITOX apontam que entre 2000 e 2012 foram notificados mais de 300 mil casos de IM (aproximadamente 26.693 casos por ano) e destes, 1.102 (0,3% dos casos) evoluíram para o óbito (SINITOX, 2016). Além disso, os medicamentos ocupam a primeira posição entre os agentes causadores de intoxicação no país, à frente de tóxicos como raticidas e inseticidas, agrotóxicos, domissanitários, drogas ilícitas e alimentos impróprios para consumo (Corrêa *et al.*, 2013).

Os estudos sobre IM no Brasil abordam mais frequentemente a caracterização da mortalidade e das internações hospitalares associadas ao evento, relacionando variáveis como faixa etária e sexo do usuário, circunstância da intoxicação e classe terapêutica envolvida (Mendonça e Marinho, 2005; Gandolfi e Andrade, 2006; Rozenfeld, 2007; Bochner e Souza, 2008; Mota *et al.*, 2012).

Bochner e Souza (2008) estudaram a evolução dos casos e óbitos por intoxicação registrados no SINITOX de 1985 a 2006 e, segundo este estudo, os medicamentos tornaram-se o principal agente tóxico em 1994, mantendo esta posição até 2006.

Mendonça e Marinho (2005) estudaram o padrão das intoxicações humanas a partir dos dados do SINITOX entre 1999 e 2002 e verificaram que dos 293.904 casos registrados, 28,2% estavam relacionados a medicamentos e destes, 16,5% evoluíram para óbito. A principal circunstância de IM observada foi a acidental (60,1%) e apresentaram maior prevalência o sexo feminino (61,8%) e a faixa etária de 1 a 4 anos (32,4%) entre os casos registrados (Mendonça e Marinho, 2005).

Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no estado de São Paulo foram estudados por Gandolfi e Andrade (2006) utilizando dados dos CIATs. Os medicamentos ocuparam o primeiro lugar entre todos os tipos de agentes tóxicos registrados pelos centros, representando 35,9% dos casos observados. Houve predomínio do sexo feminino (59,0%) e maior concentração na primeira década de vida (49,4%), especialmente entre dois e três anos de idade, sendo a principal circunstância de intoxicação registrada a acidental (38,8%) (Gandolfi e Andrade, 2006).

No estado do Rio de Janeiro, Rozenfeld (2007) estudou os APM no âmbito hospitalar, utilizando dados do SIH-SUS entre 1999 e 2002. Foram identificadas 3.421 internações, sendo 64,5% em homens e a maioria dos agravos ocorreu por RAM e IM (Rozenfeld, 2007).

Mota *et al.* (2012) estudaram o perfil de mortalidade por IM no Brasil analisando os dados disponíveis no SIM entre 1996 e 2005 e

observaram que dos mais de 9 milhões de óbitos registrados pelo SIM no período, 0,04% foram relacionados a IM, sendo 53,9% destes ocorridos no sexo masculino, nas faixas etárias entre 20 e 59 anos e tendo como principal circunstância de óbito o suicídio (57,2%).

Portanto, entre os fatores que contribuem para o aumento dos casos e óbitos por IM no Brasil, é possível observar a necessidade de aprimoramento da regulação da publicidade de medicamentos, a facilidade da aquisição sem prescrição médica, a escassez de iniciativas de desenvolvimento da atenção farmacêutica, e o padrão do consumo de medicamentos pela população, caracterizado pela automedicação, polifarmácia e uso indevido e indiscriminado de antibióticos e psicotrópicos (Mota *et al.*, 2012).

## 2.4 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Segundo a OMS, RAM é qualquer evento nocivo e não-intencional que ocorre durante um tratamento medicamentoso com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica, utilizando-se as doses normalmente recomendadas (WHO, 2008; ANVISA, 2009). Assim, não compõem as RAM os eventos ocorridos devido a sobredoses, sejam elas acidentais ou intencionais.

Entre os estudos internacionais sobre o tema, uma meta-análise realizada em 2002 identificou que 4,9% das internações hospitalares estiveram associadas a RAM, com variação de 0,2% a 41,3% entre os estudos (Beijer e Blaey, 2002). A análise mostrou que as internações entre idosos foram quatro vezes mais frequentes do que entre não-idosos nos estudos. Foi constatado que pelo menos 24,0% das admissões ocorridas em adultos poderiam ter sido prevenidas, enquanto que para os idosos, esta proporção sobe para 87,9%.

Meta-análise mais recente foi realizada em 2015, reunindo estudos observacionais sobre RAM realizados na Europa entre os anos de 2000 e 2014 (Bouvy *et al.*, 2015). Nos resultados foi observado um percentual médio de internações hospitalares devido a RAM de 4,6%, variando entre os estudos observados de 0,5% a 12,8% de todas as admissões.

No Brasil, embora a maioria dos estudos sobre o tema trate de RAM ocorridas no ambiente hospitalar, existem alguns estudos que relacionam as internações hospitalares causadas por este agravo, descrevendo observações em faixas etárias específicas.

Lessa e Bochner (2008) realizaram análise das internações hospitalares em menores de um ano devido a RAM e IM. Entre as

hospitalizações relacionadas à RAM, a faixa etária de menores de um mês apresentou 37,1% dos casos e a faixa etária de 1 a 11 meses, 13,8%. Em 2012, Lieber e Ribeiro (2012) realizaram estudo semelhante em um hospital universitário na cidade de São Paulo. Os resultados apontaram maiores proporções de casos no sexo masculino (51,8%) e na faixa etária de 1 a 5 anos (41,0%). A principal classe terapêutica envolvida nas RAM analisadas foi a dos antibióticos sistêmicos (51,8%).

Em análise de hospitalizações em idosos por RAM e IM no país, Paula *et al.* (2012) encontraram RAM relacionadas a 22,7% dos casos e constataram que durante o período estudado (2004 a 2008) as internações em idosos por RAM aumentaram 14,0%.

O caráter evitável das RAM tem sido abordado por vários autores (Primohamed *et al.*, 2004; Howard *et al.*, 2006; Juurlink *et al.*, 2006; Queneau *et al.*, 2007; Budnitz *et al.*, 2007a; Budnitz *et al.*, 2007b). Alguns afirmam que grande parte dos casos poderia ser evitado através da simples melhoria do processo de prescrição (Juurlink *et al.*, 2006; Van der Hoof *et al.*, 2006); outros apontam como causas de RAM evitáveis os problemas relacionados à adesão dos pacientes ao tratamento medicamentoso e à prática da automedicação (Queneau *et al.*, 2007).

## 2.5 FARMACOVIGILÂNCIA

Segundo a OMS, farmacovigilância é a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos (OMS, 2005). Entre os seus objetivos específicos, destacam-se a melhoria do cuidado e da segurança dos usuários, a contribuição para a avaliação do benefício, do dano, da efetividade e dos riscos associados ao uso, e a promoção da compreensão, educação e treinamento clínico em farmacovigilância e sua efetiva comunicação ao público (Dias, 2008).

O surgimento da farmacovigilância passa por diversos relatos históricos de preocupação com os riscos e ocorrência de catástrofes relacionadas ao uso de medicamentos. No século XVI, Paracelso introduziu o uso de substâncias químicas em terapias e já nesta época indicou que dependendo da dose, estas substâncias poderiam atuar como veneno (González, 2004). Em 1785, William Withering descreveu os benefícios dos digitálicos no tratamento da insuficiência cardíaca e juntamente, suas possíveis adversidades (Lima, 2004). A morte de uma menina de 15 anos em 1848 durante a anestesia com o uso de clorofórmio tornou-se um marco para as ações de regulação: na época, a

revista *The Lancet* do Reino Unido criou uma comissão para analisar os eventos adversos de anestésicos, solicitando a notificação das mortes associadas à anestesia (Routledge, 1998). Em 1937, o uso de uma forma líquida de sulfanilamida levou à morte de 105 pessoas nos EUA, resultando na aprovação da Lei *Federal Food, Drug and Cosmetics Act* que exigia testes de segurança antes do lançamento de novos fármacos (Wax, 1995).

O episódio mais conhecido foi o da talidomida, um medicamento utilizado para amenizar sintomas de náusea e enjojo em gestantes, lançado no mercado em 1957 (Strom, 1994). No início da década de 1960, foi revelado que o medicamento poderia causar danos ao embrião (Dally, 1998), levando os Estados Unidos a aprovar em 1962 a emenda *Kefauver-Harris*, que requeria estudos de eficácia e dados de segurança para pré-comercialização, e estimulando o desenvolvimento da notificação espontânea de RAM, do sistema de farmacovigilância, e de novas legislações sobre o tema na Europa e nos Estados Unidos (Routledge, 1998).

A partir disso, iniciaram-se os primeiros esforços internacionais sistemáticos para abordar questões de segurança de medicamentos (OMS, 2005). A décima sexta Assembleia Mundial da Saúde em 1963 adotou uma resolução (WHA 16.36) que reafirmou a necessidade de ações imediatas em relação à disseminação rápida de informações sobre RAM, conduzindo à criação, em 1968, do Projeto de Pesquisa Piloto para a Monitorização Internacional de Medicamentos da OMS, com o propósito de desenvolver um sistema aplicável na esfera internacional, para identificar previamente efeitos adversos a medicamentos desconhecidos ou pouco estudados (OMS, 2005).

O Projeto Piloto originou o Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS, coordenado pelo *Uppsala Monitoring Centre (UMC)*, sediado na Suécia, com supervisão de um conselho internacional e responsável pela sistematização dos dados em todo o mundo (WHO, 2002). Atualmente o Programa conta com 152 países, sendo 123 membros oficiais e 29 membros associados (WHO-UMC, 2016).

No Brasil, é possível observar a preocupação com a segurança no uso de medicamentos em alguns aspectos da legislação, a partir da década de 70 (Cano, 2011). A Lei n.º 6.360 de 1976 estabeleceu a obrigatoriedade de notificação dos eventos nocivos causados por medicamentos à autoridade sanitária competente (Brasil, 1976). A Lei Orgânica da Saúde de 1990 criou as comissões de vigilância sanitária e farmacoepidemiologia no país (Brasil, 1990b) e em 1999, foi definido o

Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e criada a ANVISA (Brasil, 1999). Também teve contribuição no desenvolvimento da farmacovigilância a aprovação da Política Nacional de Medicamentos em 1998, que definiu a garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos como um dos critérios fundamentais para a sua utilização (Brasil, 1998).

Após a *I Reunião para Elaboração de Estratégias para Implementação de Sistemas de Farmacovigilância na América Latina* em 1995, foi nomeada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde uma comissão que elaborou a proposta inicial para a implantação de um plano piloto de farmacovigilância no país (Castro, 1999). Porém, a farmacovigilância no Brasil foi institucionalizada somente em 2001, com a criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (Brasil, 2001), cuja missão era estruturar e gerenciar o fluxo nacional de notificações. No mesmo ano o Brasil foi admitido pela OMS como membro do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos, coordenado pelo UMC.

Com o objetivo de efetivar a farmacovigilância no país, a ANVISA criou o Projeto Hospitais Sentinela, em 2002. As unidades hospitalares participantes acompanhavam a eficácia e a segurança no uso de medicamentos; os equipamentos de diagnóstico, terapia e apoio médico-hospitalar; os materiais e artigos descartáveis; os equipamentos materiais e artigos de educação física, embelezamento e correção estética; os materiais e produtos de diagnóstico *in vitro*; o sangue e seus componentes; e os saneantes de uso hospitalar. As equipes dos Hospitais Sentinelas são coordenadas pelos gerentes de riscos, os quais emitem as notificações através do Sistema de Informação para Notificação de Eventos Adversos e Queixas Técnicas relacionadas a Produtos de Saúde (ANVISA, 2004).

Outra proposta da ANVISA foi a criação, em 2005, do Programa Farmácias Notificadoras. Neste, a farmácia pública ou particular deixa de ser um estabelecimento meramente comercial, agregando o valor de utilidade pública: segundo o Programa, o farmacêutico ao receber queixas de consumidores acerca de problemas relacionados ao uso de medicamentos, deve realizar notificação (ANVISA, 2010). A indústria farmacêutica, enquanto detentora de registro de medicamentos e possuidora de representantes legais de empresas, também compõe a rede de notificadores para a ANVISA (RDC n.º 87/2007).

Atualmente no país, as atividades de farmacovigilância realizadas por autoridades de saúde compõem a atuação das vigilâncias

sanitárias municipal, estadual e federal com competências específicas em cada nível, ampliando ações clássicas de vigilância sanitária (como educação, controle, regulamentação e fiscalização/inspeção) para incluir ações características da vigilância epidemiológica (como notificação, investigação de casos, monitoramento e divulgação de informações) (Mota, 2011).

O método mais utilizado para a obtenção de informações sobre eventos adversos relacionados a medicamentos é a notificação de casos (Cano, 2011), porém, uma das principais limitações deste método é a subnotificação; estima-se que seja detectado apenas um em cada vinte eventos ocorridos (Romero e Malone, 2005). Ainda assim, as notificações constituem o principal objeto de trabalho da farmacovigilância, sendo responsabilidade compartilhada entre instituições notificadoras, profissionais da saúde e usuários de medicamentos, e por isso, deve-se manter o estímulo contínuo a esta prática (Dias *et al.*, 2005).

A revisão retrospectiva de prontuários é outra abordagem utilizada para identificar eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos, entretanto, tem o inconveniente de demandar excesso de tempo e recursos humanos, podendo não ser viável para monitorar a prática assistencial (Otero e Dominguez-Gil, 2000; Franklin *et al.*, 2010). Um método alternativo à revisão tradicional de prontuários foi desenvolvido pelo *Institute for Healthcare Improvement (IHI)*, o qual emprega na investigação 19 rastreadores de possíveis EAM, incluindo medicamentos, parâmetros laboratoriais e informações sobre o cuidado e a evolução clínica do paciente (Giordani *et al.*, 2012). Este método já foi utilizado em investigações no Brasil e na Europa e em ações de monitoramento nos Estados Unidos (Resar *et al.*, 2003; Rozich *et al.*, 2003; Rozenfeld *et al.*, 2009; Franklin *et al.*, 2010; Roque e Melo, 2010).

Franklin *et al.* (2010) testaram a aplicação de rastreadores para a detecção de EAM causados por erros de medicação em um hospital do Reino Unido e identificaram rastreadores em 61,0% dos 207 prontuários analisados, tendo ocorrido EAM em 0,7/100 pacientes.

No Brasil, Giordani *et al.* (2012) realizaram estudo semelhante em um hospital de ensino no Estado do Paraná, de janeiro a junho de 2008. Os rastreadores mais encontrados foram “antieméticos” (72,1/100 prontuários), “interrupção abrupta da medicação” (70,0/100 prontuários) e “sedação excessiva, sonolência, torpor letargia, queda e hipotensão” (34,6/100 prontuários). Doze dos 19 rastreadores encontrados levaram a possíveis EAM, sendo os de número mais elevado de eventos a

“interrupção abrupta da medicação” (8,3/100 prontuários), “antiemético” (4,6/100 prontuários), o “*rash* cutâneo” (2,1/100 prontuários), os “antialérgicos” (1,7/100 prontuários) e “sedação excessiva sonolência, torpor, letargia, queda, hipotensão” (1,7/100 prontuários) (Giordani *et al.*, 2012).

Rozenfeld *et al.* (2013) realizaram uma revisão retrospectiva de prontuários de hospitais do Rio de Janeiro em 2007, utilizando como ferramenta uma lista de rastreadores. Cerca de 70,0% dos prontuários apresentaram no mínimo um rastreador e a incidência de EAM foi de 26,6/100 pacientes. Do total de eventos observados, 82,0% contribuíram ou provocaram danos temporários aos pacientes e demandaram intervenção, sendo que 6,0% podem ter colaborado para o óbito do paciente (Rozenfeld *et al.*, 2013).

Os autores relataram como possíveis limitações deste método a baixa qualidade dos registros nos prontuários, e especialmente, a identificação da associação entre o uso do medicamento e a ocorrência de EAM, pela dificuldade de distinguir possíveis EAM de complicações ou da evolução da própria doença. Por esse motivo, é frisada a importância da existência de comissões de farmacovigilância no ambiente hospitalar, pois os distintos profissionais podem apresentar diferentes visões sobre cada situação, contribuindo para o estabelecimento da causalidade (Cano, 2011).

Observadas as limitações de cada método, a associação de técnicas de identificação de EAM é uma prática comum e recomendada por vários autores (Al-Tajir e Kelly, 2005; Otero-López *et al.*, 2006), visto que a credibilidade de um programa de farmacovigilância é fundamental para a continuidade do monitoramento em nível nacional.

## 2.6 SISTEMAS DE INFORMAÇÃO

Segundo a OMS, Sistema de Informação em Saúde (SIS) é um mecanismo de coleta, processamento, comunicação e uso de informações necessárias para aprimorar a efetividade dos serviços de saúde (WHO, 2004). Em síntese, um SIS deve disponibilizar o suporte necessário para que o planejamento, as decisões e as ações dos gestores nos diferentes níveis decisórios (municipal, estadual e federal) não sejam baseadas em dados subjetivos, conhecimentos ultrapassados ou conjecturas (CONASS, 2011). É constituído por vários subsistemas e tem como propósito geral facilitar a formulação e a avaliação das políticas, planos e programas de saúde, subsidiando o processo de tomada de decisão (Brasil, 2009).

No Brasil, o processo de construção da gestão da informação em saúde desde seus primórdios conta com elementos que caracterizam uma política nacional de informação em saúde, ainda que não denominada assim oficialmente (Branco, 2006).

Embora desde o início do século XIX o Estado intervinha no controle de doenças epidêmicas e do ambiente urbano através de campanhas sanitárias, a 1ª Reunião Nacional de Sistemas de Informação de Saúde ocorreu em 1975, com o objetivo de discutir a situação das informações em saúde no Brasil (Branco, 2006). Na ocasião foram definidos e aprovados os propósitos gerais do SIS, seus objetivos e metas, e as funções do Ministério da Saúde (MS) e Secretarias Estaduais de Saúde (SES), além da aprovação do modelo único da Declaração de Óbito (DO) e estabelecimento do fluxo e periodicidade do SIM, primeiro subsistema que comporia o SIS (Brasil, 1975).

Em 1977, foi apresentado o Plano Diretor de Processamento de Dados do MS, com o objetivo de propiciar ao MS a infraestrutura necessária à viabilização do SIS. Entre os diversos aspectos que o Plano apresentava, já se encontravam justificativas como o fato de distintos órgãos desenvolverem processamento de dados de forma independente, a necessidade de coordenação das atividades dispersas, o grande número de sistemas a serem implantados, e a necessidade deste desenvolvimento de forma integrada (Brasil, 1977). A execução do Plano Diretor não obteve êxito quanto à articulação prevista entre instâncias federais e estaduais, e também não foram alcançados os resultados esperados no desenvolvimento dos sistemas; esta fragmentação viria a tornar-se um dos maiores desafios gerenciais e políticos para a gestão da informação em saúde, mantido até os dias de hoje (Branco, 2006).

A década de 80 foi um período de transição e evolução na políticas de saúde e, por consequência, na política de informação em saúde (Branco, 2006). Após a 7ª Conferência de Saúde, realizada em 1980, a Secretaria Geral do MS enviou às SES manuais de orientação com formulários específicos sobre a coleta de informações, a qual seria solicitada a elas de forma sistemática (Brasil, 1981). Assim, passou-se a enfatizar a importância da informação para o processo decisório, a formulação e avaliação de políticas e a melhoria das condições de saúde da população (Branco, 2006).

Neste contexto, as funções do SIS seriam o planejamento, coordenação e supervisão dos processos de seleção, coleta, registro, armazenamento, processamento, recuperação, análise e difusão de dados e geração de informações (Brasil, 1982). Como conteúdo, sugeriu-se as áreas temáticas de demografia, morbidade, meio ambiente, recursos da

saúde, produção de serviços e informação documental e administrativa (Branco, 2006).

Em 1983 foi aprovado o Plano Diretor de Informática do MS, a fim de organizar e racionalizar as atividades de processamento de dados no âmbito do MS e neste, mais uma vez, era apontada a necessidade de estruturar um sistema nacional de informação em saúde integrado (Brasil, 1983). Porém, avanços importantes foram obtidos somente a partir de 1986, quando foi criado o Grupo Técnico de Informação em Saúde, com a atribuição de discutir a concepção do Sistema Nacional de Informação em Saúde e propondo uma adequação dos SIS aos princípios e diretrizes estipulados para o Sistema Único de Saúde - SUS (Brasil, 1987). No ano seguinte, a Secretaria Especial de Informática do Ministério da Ciência e Tecnologia criou a Comissão Especial de Informática em Saúde, como uma tentativa de organizar a área de informática em saúde e, conseqüentemente, a própria informação em saúde (Brasil, 1988).

Na década de 90, a implantação da Lei Orgânica de Saúde de 1990 determinou como competência e atribuição comum às três esferas de governo a organização e a coordenação do SIS, com integração nacional e abrangendo aspectos epidemiológicos e de prestação de serviços (Branco, 2006). No mesmo ano, o MS incumbiu o Inamps de implantar o SIH-SUS e o SIA-SUS, devido a necessidade de se permitir um adequado planejamento, controle e avaliação das ações de saúde e se estruturar um sistema único de repasses financeiros retribuindo com os mesmos critérios os serviços públicos, contratados e conveniados (Brasil, 1990a). Simultaneamente, iniciou-se a implantação em âmbito nacional do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), sendo instituída pelo MS a declaração de nascido vivo (DNV).

Em 1991, foi instituída a Fundação Nacional de Saúde, tendo em sua estrutura o Departamento de Informática do SUS (DATASUS), com a função de desenvolver, implantar e operar os sistemas de informação relativos às atividades do SUS (Brasil, 1991a). No mesmo ano, o DATASUS divulgou um documento intitulado “Sistema de Informações em Saúde”, onde descrevia os sistemas existentes e propunha uma alternativa de integração (Brasil, 1991b). Ao longo da década, outras propostas foram surgindo; em 1993, a Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO) e a Associação Brasileira de Estudos Populacionais (ABEP) divulgaram um documento abordando quatro grandes temas: compatibilização das bases de dados, estratégias de disseminação de informações entre as três esferas de governo, capacitação de profissionais para gestão da informação, e elaboração de

preceitos éticos para tratamento e uso da informação (Abrasco/Abep, 1993). Ainda em 1993, iniciou-se a implantação em âmbito nacional do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Novas tentativas de alcançar o Sistema Nacional de Informação em Saúde deram-se em 1995 e 1996, quando o MS instituiu um grupo de trabalho e comissões para propor alternativas na estruturação das áreas de informática e informações em saúde, e para definir os delineamentos básicos do SIS (Brasil, 1995). Entre os resultados destes esforços, foram obtidos um parecer favorável à criação de um sistema de informação de Vigilância Alimentar e Nutricional, e uma resolução recomendando que o DATASUS fosse responsável pela coordenação das atividades de informação técnica e informatização do MS (Padilha e Costa, 1998).

O debate sobre o potencial uso das redes eletrônicas na área de saúde foi tema central do 3º Congresso Regional de Informação em Ciências da Saúde, em 1996 (Opas/OMS/Bireme/Fiocruz, 1996) e a partir daí, importantes iniciativas na política nacional de informação à saúde foram desenvolvidas, entre elas a Rede Interagencial de Informações para a Saúde (RIPSA) (Branco, 2006). Com a RIPSA, pretendia-se ter bases de dados atualizadas e confiáveis, articulação entre as instituições produtoras de dados e de análises de informações, e desenvolvimento de estratégias de aperfeiçoamento permanente das fontes de dados, objetivos que mantêm esta rede como referência no campo da informação em saúde até os dias de hoje (Branco, 2006).

Atualmente no SUS, há seis sistemas de base nacional principais: o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), o Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), o Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), o Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS), o Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS), e o Sistema de Informações da Atenção Básica (SIAB). Embora as informações fornecidas pelos SIS existentes tenham grande valor de uso, tanto para os gestores quanto para a academia, a organização e a construção dos SIS ocasionaram alguns problemas nas informações produzidas que prevalecem até os dias atuais, especialmente relacionados à fragmentação e à redundância das informações (Brasil, 2015).

Na tentativa de superação destes problemas, o MS vem propondo atualmente a construção de uma estratégia de e-Saúde no país. A interoperabilidade dos SIS é um dos requisitos básicos para o desenvolvimento desta estratégia, uma vez que permite que diferentes sistemas troquem dados entre si, podendo trabalhar juntos independente

dos limites organizacionais (Brasil, 2015). A primeira iniciativa neste sentido foi a criação do Cartão Nacional de Saúde (CNS), a qual garante que os indivíduos sejam unicamente identificados e tenham seguimento ao longo dos itinerários de cuidado (Brasil, 2015). Atualmente, é possível identificar uma tendência cada vez maior dos sistemas registradores de atendimentos no SUS exigirem obrigatoriamente a informação do CNS (Brasil, 2015).

Não há dúvidas sobre a importância dos dados existentes nas bases de informação do SUS. Os SIS compreendem os determinantes sociais da saúde e os ambientes contextuais e legais nos quais os sistemas de atenção à saúde operam; os insumos dos sistemas de atenção à saúde e os processos relacionados a eles; a performance dos sistemas de atenção à saúde; os resultados produzidos em termos de mortalidade, morbidade, carga de doenças, bem-estar e estado de saúde; e a equidade em saúde (Mendes, 2011).

A divulgação das informações geradas pelos SIS tem valor inestimável como instrumento de suporte ao controle social, e deve ser estimulada e apoiada em todos os níveis, uma vez que vem cumprindo a função de disponibilizar informações essenciais para a formulação de políticas e implementação de programas de saúde (Brasil, 2009). Os dados gerados por estes sistemas compõem uma grande base nacional de informações, que tem como finalidade primordial a produção de indicadores que retratem as condições de saúde da população, tanto no que diz respeito ao processo saúde-doença, quanto aos aspectos administrativos dos serviços de saúde (Correia *et al.*, 2014).

### **2.6.1 Sistema de Informação sobre Mortalidade**

O Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) é um sistema de vigilância epidemiológica nacional que tem por objetivo captar dados de óbitos no país para fornecer informações sobre mortalidade para todas as instâncias do sistema de saúde (FUNASA, 2001). Foi criado em 1975 e é o SIS mais antigo do Brasil (Senna, 2009). Iniciou sua descentralização em 1991, dispondo de dados informatizados a partir do ano de 1979 (Brasil, 2009).

O instrumento básico de coleta de dados do SIM é a Declaração de Óbito (DO), padronizada e distribuída em todo o país pelo Ministério da Saúde. A obrigatoriedade do seu preenchimento para todo o óbito ocorrido é determinada pela Lei n.º 6.015/73 (Brasil, 1973). O registro do óbito deve ser feito em seu local de ocorrência e o preenchimento da DO deve ser realizado exclusivamente por médicos, exceto em locais

onde não existam estes profissionais, então é permitido o preenchimento por Oficiais de Cartórios de Registro Civil (CONASS, 2011).

As informações obtidas através das DO possibilitam o delineamento do perfil de morbidade de uma área no que diz respeito às doenças letais e às doenças crônicas não sujeitas à notificação compulsória, representando praticamente a única fonte regular de dados nestes casos (Brasil, 2009).

As Secretarias Municipais de Saúde realizam a busca ativa das DO em todos os hospitais e cartórios, para evitar a perda de registro de óbitos no SIM. Após a digitação, há o encaminhamento para as Secretarias Regionais de Saúde e o fluxo prossegue para as Secretarias Estaduais de Saúde e o Ministério da Saúde, via Sisnet (Brasil, 2009).

Alguns fatores prejudicam o uso do SIM como fonte de dados, entre eles o não preenchimento da DO ou a omissão de dados no preenchimento, e o registro excessivo de causas de morte mal definidas (CONASS, 2011). Porém, apresenta inúmeras vantagens, como: disponibilidade, acessibilidade aos dados, oportunidade, tempo decorrido entre a referência dos dados e a sua disponibilidade, consistência dos dados, completude, e clareza metodológica (Meira, 2008).

O SIM possibilita a captação de dados sobre mortalidade de forma abrangente e confiável, subsidiando diversas esferas de gestão na saúde pública. Com base nestas informações, é possível realizar análises de situação, planejamento, e avaliação das ações e programas na área; além de proporcionar a produção de estatísticas vitais e a construção dos principais indicadores de saúde, permitindo estudos dos pontos de vista estatístico, epidemiológico e sócio-demográfico (DATASUS, 2016).

## **2.6.2 Sistema de Informações Hospitalares**

O Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS) foi instituído em 1976, pelo Instituto Nacional de Previdência Social. Em 1986 foi estendido aos hospitais filantrópicos, em 1987 aos hospitais de ensino, e em 1991 aos hospitais públicos federais, estaduais e municipais (Mendes, 2011).

Sua concepção inicial foi controlar os custos do sistema hospitalar vinculado ao SUS, tendo por objetivo realizar o processamento da produção relativa às internações hospitalares neste âmbito, sendo utilizado para efeito de cobrança pelos prestadores junto ao sistema de saúde (Santos, 2009).

Os dados do SIH-SUS são originados do formulário administrativo denominado Autorização de Internação Hospitalar (AIH), atualmente emitida pelos estados, a partir de uma série numérica única definida anualmente através de portaria ministerial (Brasil, 2009). Este formulário contém os dados de atendimento e as informações individuais do paciente internado, bem como os procedimentos realizados e os valores pagos.

O SIH-SUS reúne informações de cerca de 70,0% dos internamentos hospitalares realizados no país, tratando-se de uma importante fonte de dados sobre agravos à saúde que requerem internação, contribuindo expressivamente para o conhecimento da situação de saúde e da gestão de serviços (Brasil, 2009). As informações sobre a prestação do cuidado hospitalar agregadas aos valores preestabelecidos de reembolso permitem conhecer os recursos financeiros repassados a cada hospital participante do SUS, descrever o perfil de morbi-mortalidade hospitalar da população, e possibilitar o desenvolvimento de metodologias e a definição de indicadores que identifiquem desigualdades geográficas quanto ao uso dos serviços hospitalares (Bittencourt *et al.*, 2006).

Entre as limitações deste sistema, encontram-se a cobertura de dados, que depende do grau de utilização e acesso da população aos serviços de saúde vinculados ao SUS; a possibilidade de informações pouco confiáveis sobre o endereço do paciente; distorções decorrentes de falsos diagnósticos; e menor número de internamentos que o necessário em função de restrições de recursos federais (Brasil, 2009). Além disso, não há identificação de reinternações e transferências nos dados do SIH-SUS, o que pode levar a dupla contagem de um mesmo paciente.

Apesar das limitações, esta base de dados continua sendo de extrema importância para o conhecimento do perfil dos atendimentos da rede hospitalar, e não pode ser desprezada a considerável agilidade da disponibilização de dados por este sistema, com defasagem menor do que um mês para a consolidação em nível nacional (Brasil, 2009).

## 2.7 DEFINIÇÕES E FORMAS DE MENSURAÇÃO DOS AGRAVOS PROVOCADOS POR MEDICAMENTOS

Embora a OMS apresente conceitos bem definidos de EAM, IM e RAM, ainda existe heterogeneidades entre os termos utilizados na literatura sobre o tema, a ponto de alguns autores considerarem

indiscutível a necessidade de uma padronização da terminologia empregada nas publicações (Van Mil *et al.*, 2004; Rissato *et al.*, 2008).

Após realização de busca sistematizada na literatura sobre o tema (seção 2.8.1) e observação dos termos utilizados nos estudos selecionados, foram observados aqueles que utilizaram a especificação dos eventos por códigos CID-10 (Tabela 1), para auxiliar na escolha do termo a ser utilizado neste estudo. Com o objetivo de ampliar a abrangência da mensuração dos eventos relacionados ao uso de medicamentos envolvidos nos óbitos e hospitalizações, optou-se pelo uso do termo Agravos Provocados por Medicamentos (APM), termo este utilizado por Rozenfeld (2007) em seu estudo sobre APM em hospitais do Rio de Janeiro, e que abrange tanto IM, quanto RAM.

As estimativas realizadas de APM relacionados a óbitos e hospitalizações são apresentadas de diferentes formas nos estudos sobre o tema. Alguns autores mensuram a relação entre a ocorrência de óbitos/internações hospitalares por APM e as demais causas de mortalidade e hospitalização, valendo-se do cálculo de proporções para isso. Este tipo de cálculo também é utilizado para apresentar a distribuição dos óbitos/hospitalizações por APM entre as variáveis observadas pelo pesquisador, como sexo, faixa etária, classificação do agravo, classe terapêutica envolvida, circunstância de exposição e local de ocorrência.

Porém, no âmbito da saúde a forma mais utilizada de apresentação são as taxas, uma vez que a relação entre o número de ocorrências de um determinado agravo e a população susceptível torna possível a comparação com o risco de ocorrência de outras causas e é o parâmetro mais utilizado pela OMS para fins de comparação entre países (Martins, 2011). As taxas de mortalidade e de internações hospitalares por APM que serão utilizadas no estudo estão apresentadas no Quadro 4. O uso destas taxas permitirá a realização de comparações entre as variáveis exploradas e suas mudanças no decorrer do período estudado.

Tabela 1 – Termos e códigos da 10ª Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) utilizados na literatura sobre o tema. Publicações encontradas através da revisão sistematizada.

<b>Referência</b>	<b>Termo utilizado</b>	<b>Códigos CID-10</b>	<b>Códigos CID-9</b>
Abahussain e Ball (2010)	Intoxicação Medicamentosa	T38, T39, T43-T45, T47, T48, T50	
Abreu <i>et al.</i> (2013)	Intoxicação acidental	X40-X49	
Carrasco-Garrido <i>et al.</i> (2010)	Reações adversas a medicamentos		E930- E949
Chien <i>et al.</i> (2013)	Intoxicação Acidental		E850- E858
Hartholt <i>et al.</i> (2010)	Reações adversas a medicamentos		E930- E949
Hassanian-Moghaddam <i>et al.</i> (2014)	Intoxicação	T36-T65	
Karbakhsh e Salehian (2008)	Intoxicação	T36-T65	
Kim <i>et al.</i> (2015)	Intoxicação	T36-T65	
Lessa e Bochner (2008)	Intoxicação medicamentosa e efeitos adversos a medicamentos	F11.0, F13.0, F15.0, F19.0, F55; T36-T39, T40.2, T40.3, T40.4, T41-T50, T80.5, T80.6, T88.6, T88.7; X40, X41, X43, X44, X60, X61, X63, X64, X85; Y10, Y11, Y13, Y14, Y40-Y57	
Mota <i>et al.</i> (2012)	Intoxicação medicamentosa	F11.0, F13.0, F16.0, F19.0; P93; T36, T37, T38, T39, T40.2, T40.3, T40.4, T41.0-T41.5, T42.0-T42.8, T43, T44, T45, T46, T47, T48, T50.0-T50.5, T96; X40, X41, X42, X43, X44, X60, X61, X62, X63, X64, X85; Y10, Y11, Y12, Y13, Y14	
Paula <i>et al.</i> (2012)	Intoxicação medicamentosa e efeitos adversos a medicamentos	F11.0, F13.0, F15.0, F19.0, F55; T36-T39, T40.2, T40.3, T40.4, T41-T50, T80.5, T80.6, T88.6, T88.7; X40, X41, X43, X44, X60, X61, X63, X64, X85; Y10, Y11, Y14, Y40-Y57	
Rajasuriar <i>et al.</i> (2007)	Intoxicação	T36-T50; X40-X49, X60-X69, X85-X90; Y10-Y19	

## 2.8 PREVALÊNCIA DE ÓBITOS E INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR AGRAVOS PROVOCADOS POR MEDICAMENTOS

### 2.8.1 Estratégias de busca bibliográfica

Com o objetivo de identificar estudos sobre mortalidade e internações hospitalares envolvendo IM e/ou RAM, foi elaborado um protocolo de revisão sistematizada, o qual foi avaliado por dois pesquisadores da área de Saúde Coletiva. No protocolo, foi apresentada a proposta da realização de uma busca sistematizada na literatura científica, utilizando-se as bases bibliográficas eletrônicas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), *Scopus*, Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) e *Web of Science*.

Como critério de seleção definiu-se os estudos que tenham por objetivo mensurar prevalência e/ou número de óbitos e/ou internações por IM e/ou RAM. Foram identificados estudos de base populacional publicados, com restrição de data de publicação nos últimos 10 anos e sem restrição de idioma; não sendo incluídos na revisão livros, monografias, dissertações e teses.

Para a construção das chaves de busca, foi realizada uma seleção de termos através da consulta dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), sendo os descritores selecionados: *poisoning, drug-related side effects and adverse reactions, mortality, death, hospitalization* e seus correspondentes em português; além dos termos adicionais: *drug poisoning deaths, drug adverse effects, drug intoxication, hospital admission, hospital internment, hospital stay* e seus correspondentes em português. Em seguida, os descritores selecionados foram articulados com a utilização dos operadores booleanos “OR” e “AND”. As chaves de busca simuladas e o número de referências obtidas estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Bases bibliográficas eletrônicas, estratégias de busca e referências obtidas.  
(continua)

Base bibliográfica eletrônica	Estratégia de busca	Referências obtidas
<b>Medline</b>	("drug poisoning" [Title/Abstract] OR "drug poisonings" [Title/Abstract] OR "drug intoxication" [Title/Abstract] OR "drug adverse effect" [Title/Abstract] OR "drug adverse effects" [Title/Abstract] OR "drug poisoning death" [Title/Abstract] OR "drug poisoning deaths" [Title/Abstract] OR "drug-related side effects and adverse reactions" [MeSH Terms] OR "drug adverse reaction" [Title/Abstract] OR "drug adverse reactions" [Title/Abstract] OR "drug side effect" [Title/Abstract] OR "drug side effects" [Title/Abstract]) AND ("hospitalization" [MeSH Terms] OR "hospital admission" [Title/Abstract] OR "hospital admissions" [Title/Abstract] OR "hospital internment" [Title/Abstract] OR "hospital internments" [Title/Abstract] OR "hospital stay" [Title/Abstract] OR "hospital stays" [Title/Abstract] OR "mortality" [MeSH Terms] OR "death" [MeSH Terms]) AND "humans" [MeSH Terms]	1.506
<b>SCOPUS</b>	(TITLE-ABS-KEY ("drug poisoning") OR TITLE-ABS-KEY ("drug poisonings") OR TITLE-ABS-KEY ("drug intoxication") OR TITLE-ABS-KEY ("drug adverse effect") OR TITLE-ABS-KEY ("drug adverse effects") OR TITLE-ABS-KEY ("drug poisoning death") OR TITLE-ABS-KEY ("drug poisoning deaths") OR TITLE-ABS-KEY ("drug-related side effects and adverse reactions") OR TITLE-ABS-KEY ("drug adverse reaction") OR TITLE-ABS-KEY ("drug adverse reactions") OR TITLE-ABS-KEY ("drug side effect") OR TITLE-ABS-KEY ("drug side effects")) AND (TITLE-ABS-KEY (hospitalization) OR TITLE-ABS-KEY ("hospital admission") OR TITLE-ABS-KEY ("hospital admissions") OR TITLE-ABS-KEY ("hospital internment") OR TITLE-ABS-KEY ("hospital internments") OR TITLE-ABS-KEY ("hospital stay") OR TITLE-ABS-KEY ("hospital stays") OR TITLE-ABS-KEY (mortality) OR TITLE-ABS-KEY (death)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))	1.867
<b>LILACS</b>	(tw:("drug poisoning" OR "drug poisonings" OR "drug intoxication" OR "drug adverse effect" OR "drug adverse effects" OR "drug poisoning death" OR "drug poisoning deaths" OR "drug-related side effects and adverse reactions" OR "drug adverse reaction" OR "drug adverse reactions" OR "drug side effect" OR "drug side effects")) AND (tw:(hospitalizaton OR "hospital admission" OR "hospital internment" OR "hospital internments" OR "hospital stay" OR "hospital stays" OR "mortality" OR death)) AND (instance:"regional") AND ( db:("LILACS"))	35

Quadro 1 – Bases bibliográficas eletrônicas, estratégias de busca e referências obtidas. (conclusão)

Base bibliográfica eletrônica	Estratégia de busca	Referências obtidas
<b>SciELO</b>	(envenenamento* OR envenenamiento* OR intoxicaç* OR intoxicacion* OR "drug poisoning" OR "drug poisonings" OR "drug intoxication" OR "intoxicación medicamentosa" OR "intoxicaciones medicamentosas" OR "efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos" OR "efectos colaterales y reacciones adversas relacionadas con medicamentos" OR "drug-related side effects and adverse reactions" OR "efeito colateral" OR "efecto colateral" OR "drug side effect" OR "efeitos colaterais" OR "efctos colaterales" OR "drug side effects" OR "reação adversa" OR "reacción adversa" OR "drug adverse reaction" OR "reações adversas" OR "reacciones adversas" OR "drug adverse reactions" OR "intoxicação medicamentosa" OR "intoxicaciones medicamentosas" OR "drug poisoning death" OR "drug poisoning deaths") AND (mortalidade OR mortalidad OR mortality OR morte OR muerte OR death OR óbito* OR hospitalização OR hospitalizacion* OR hospitalization OR internaç* OR "internação hospitalar" OR "internações hospitalares" OR "hospital admission" OR "hospital admissions" OR "hospital stay" OR "hospital stays" OR "hospital internment" OR "hospital internments")	561
<b>Web of Science</b>	TI=("drug oisoning" OR "drug intoxication" OR "drug adverse effects" OR "drug poisoning deaths" OR "drug-related side effects and adverse reactions" OR "drug adverse reactions" OR "drug side effects") AND TI=(hospitalization OR "hospital admission" OR "hospital internment" OR "hospital stay" OR mortality OR death)	20

As referências encontradas foram exportadas para o gerenciador de referências bibliográficas *EndNote Web*. Após a obtenção dos artigos, foram verificadas as duplicatas para exclusão, e realizada a leitura dos títulos e, na ocorrência de dúvidas quanto à inclusão, dos resumos. Em seguida, foi realizada a leitura na íntegra dos artigos selecionados, para a formação da relação pré-final (Figura 1). Com esta relação formada, foram lidas todas as referências de cada artigo com o propósito de incluir, de acordo com os critérios especificados, os estudos que não foram identificados nas bases bibliográficas eletrônicas.

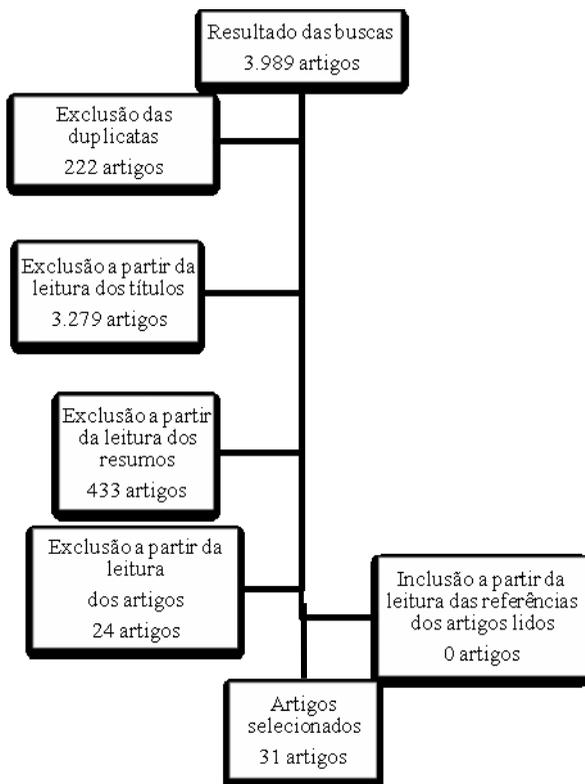


Figura 1 – Fluxograma apresentando as etapas da revisão de literatura sistematizada

## 2.8.2 Estudos no âmbito nacional

Após a realização da revisão sistematizada foram selecionados três estudos nacionais publicados nos últimos 10 anos sobre o tema estudado, sendo um sobre mortalidade (Mota *et al.*, 2012) e dois sobre internações hospitalares por APM (Lessa e Bochner, 2008; Paula *et al.*, 2012).

Entre 2003 e 2005, Lessa e Bochner (2008) analisaram as internações hospitalares em crianças menores de um ano registradas no SIH-SUS que foram causadas por IM e RAM, objetivando identificar as principais classes terapêuticas envolvidas. Das 1.063 hospitalizações

observadas, 151 (14,2%) ocorreram em crianças menores de um mês e 912 (85,8%) em crianças de 1 a 11 meses, sendo observada uma grande concentração de internações em crianças de zero dias (31,8%).

Entre as crianças menores de um mês, 62,9% foram hospitalizadas por IM e 37,1% por RAM. Houve mais internações no sexo feminino do que no masculino nesta faixa etária (55,6% vs. 44,4%) e a circunstância acidental esteve presente na maioria dos casos (19,2%). A classe terapêutica que mais esteve envolvida nas hospitalizações em menores de um mês foi a de outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e não-especificadas (21,9%), seguida de antiepiléticos, sedativos-hipnóticos e antiparkinsonianos (15,2%), antibióticos (12,6%) e analgésicos, anti-térmicos e anti-reumáticos não-opiáceos (7,3%). Já entre as crianças de 1 a 11 meses, a tendência do número de internações foi decrescente até chegar à faixa de 10 a 11 meses, onde há um aumento das hospitalizações. Semelhante ao observado nos menores de um mês, a principal causa de internação foi IM (86,2%), mas nesta faixa etária, com uma prevalência seis vezes maior do que as internações por RAM (13,8%). A distribuição por sexo foi quase igual entre as crianças de 1 a 11 meses (49,0% no sexo feminino e 51,0% no masculino) e a circunstância acidental também foi a mais prevalente nesta faixa etária (44,8%). A disposição das classes terapêuticas envolvidas nas hospitalizações de 1 a 11 meses foi a mesma observada na faixa etária de menores de um mês, sendo encontradas nesta faixa as prevalências de 32,2%; 21,1%; 18,5%; e 6,6%, respectivamente.

Estudo semelhante foi desenvolvido por Paula *et al.* (2012), com o objetivo de determinar as principais classes terapêuticas envolvidas nas internações em idosos com 60 anos ou mais causadas por IM e RAM. Da mesma forma, foram utilizados os dados do SIH-SUS, sendo o período de análise de 2004 a 2008. Paula *et al.* (2012) observaram um crescimento de 13,6% no número de hospitalizações em idosos por APM de 2004 para 2008. Para as hospitalizações causadas por IM, este crescimento se deu de forma diferenciada entre as faixas etárias, variando de 9,9% na faixa de 80 anos ou mais, até 88,7% na faixa de 60 a 64 anos. Já para as RAM, o número de hospitalizações diminuiu em todos os grupos etários e de forma mais homogênea. De um modo geral, para ambos os agravos observou-se que as taxas de hospitalização aumentam com o avanço da idade, sendo que as faixas etárias mais jovem (60 a 64 anos) e mais velha (80 anos ou mais) apresentaram as maiores concentrações de hospitalização (24,4% e 21,5%, respectivamente). A população feminina contribuiu com o maior número absoluto de internações (53,7%), mas a masculina apresentou a

maior taxa de hospitalização (12,1 vs. 11,4/100.000 hab.), sendo que a partir dos 75 anos, há uma inversão desta situação e a taxa de hospitalização passa a ser maior entre as mulheres do que entre os homens (14,8 vs. 14,1 na faixa de 75 a 79 anos e 20,0 vs. 17,6 na faixa de 80 anos ou mais). Verificou-se um número de hospitalizações por IM três vezes maior do que por RAM (77,3% vs. 22,7%) e a circunstância da exposição foi ignorada em 51,0% dos casos, seguida pelas circunstâncias acidental (17,3%), autointoxicação (15,6%) e não determinada (14,6%). As principais classes terapêuticas envolvidas nas internações foram outros medicamentos e não especificados (24,0%), antibióticos (17,0%) e psicotrópicos, psicoativos, antiepiléticos, sedativos, hipnóticos e anti-parkinsonianos (16,2%). Abreu *et al.* (2013) também estudaram hospitalizações em idosos causadas por intoxicação e, no período compreendido entre 2008 e 2009, encontraram os medicamentos como a segunda maior causa de internações por intoxicação acidental e envenenamento (33,9%).

O único estudo nacional sobre mortalidade selecionado foi realizado por Mota *et al.* (2012). Com o objetivo de descrever o perfil epidemiológico da mortalidade por IM na população brasileira, Mota *et al.* analisaram os dados sobre mortalidade disponíveis no SIM para o período entre 1996 e 2005.

Segundo este estudo, entre os óbitos que ocorreram durante o período de análise (9.588.501 óbitos registrados), 0,04% tiveram como causa de morte a IM, representando uma taxa de 4,6 óbitos/10.000 registros. As maiores proporções de óbito foram observadas em indivíduos do sexo masculino (53,9%) e nas faixas etárias de 20 a 39 anos (44,0%) e 40 a 59 anos (27,2%). A principal circunstância de óbito observada foi o suicídio (57,2%), sendo que em 34,7% dos óbitos esta variável não foi informada e o restante dos óbitos (19,2%) teve circunstância acidental. Na comparação entre as regiões do país, o estudo mostrou que as maiores proporções foram encontradas para o Sudeste (42,6%) e o Nordeste (23,3%). Nas regiões Sul, Centro-Oeste e Norte, as proporções encontradas foram de 17,6%; 9,9% e 6,6%, respectivamente. A taxa bruta de mortalidade por IM no Brasil variou de 2,0/1.000.000 habitantes (2000) a 3,2/1.000.000 habitantes (1998), sendo de 2,8/1.000.000 habitantes no último ano analisado (2005). A região Nordeste apresentou a menor taxa padronizada em 1996 (1,7/1.000.000 habitantes), enquanto a região Centro-Oeste apresentou a maior (3,7/1.000.000 habitantes); mas a partir de 2002, o Centro-Oeste passou a apresentar taxas superiores às demais regiões e, no último ano analisado, permaneceu com a maior taxa (5,0/1.000.000 habitantes)

enquanto a região Norte teve a menor taxa (1,3/1.000.000 habitantes). De 1995 para 2005, a mortalidade por IM no Brasil teve uma taxa de crescimento de 17,8% e ao longo da década, a taxa de variação média da mortalidade (TVAM) foi de 1,8%.

O estudo também analisou os anos potenciais de vida perdidos (APVP) devido à mortalidade por IM. Ao longo do período de estudo, o impacto da mortalidade por IM aumento em 15,5% (TVAM = 1,6% ao ano). As idades que mais contribuíram com as perdas foram 27 anos (5.289), 19 anos (5.202) e 16 anos (5.076). De acordo com a análise, a mortalidade por IM apresentou mais APVP em todos os anos estudados, quando comparada a todas as outras causas de óbito – na década estudada, foi registrado um acúmulo de 129.866 APVP por intoxicação medicamentosa (cerca de 12.987 APVP/ano).

### **2.8.3 Estudos no âmbito internacional**

Entre os estudos publicados sobre o tema no âmbito internacional durante o período selecionado, é possível realizar uma divisão por faixas etárias de observação para melhor comparação dos resultados. Na categoria dos estudos que observaram crianças, todos trataram de hospitalizações relacionadas a intoxicações em geral e, entre estas, a medicamentosa.

Abahussain e Ball (2010) e Koliou *et al.* (2010) estudaram as admissões pediátricas devido à intoxicação no Kuwait entre 2004 e 2005 na cidade de Nicosia, Chipre, entre 2005 e 2008, respectivamente. Os autores encontraram medicamentos envolvidos em 64,6% e 46,1% dos casos, sendo 55,3% na faixa etária de 1 a 2 anos no Kuwait, onde os analgésicos não-opioides foram a principal classe terapêutica observada nas intoxicações (22,3%). Em Nicosia, o paracetamol o fármaco mais envolvido (9,8%) e na observação das crianças hospitalizadas por intoxicação intencional, esteve envolvido em 46,7% dos casos.

Mutlu *et al.* (2010) encontrou em Karadeniz na Turquia, uma proporção de 70,2% das internações em crianças tendo por causa a IM, entre os anos de 2002 e 2006. Esta proporção foi semelhante à encontrada por Akin *et al.* (2011) em Istambul durante o período de 2005 a 2007, onde 76,1% das hospitalizações observadas estiveram relacionadas a IM. A distribuição entre as faixas etárias mostrou 45,7% das hospitalizações ocorrendo em crianças de 1 a 4 anos em Karadeniz e 64,5% em crianças de 1 a 5 anos em Istambul. No estudo de Akin *et al.* (2011), os agentes psicotrópicos foram apontados como mais

comumente envolvidos nas exposições (33,9%), que foram principalmente de circunstância acidental (87,2%).

No Catar, Ahmed *et al.* (2015) observaram as hospitalizações em crianças por intoxicação não-intencional durante os anos de 2009 a 2012. A pesquisa identificou que os medicamentos estiveram envolvidos em 72,6% dos casos, semelhante ao encontrado por Mutlu *et al.* (2010) e Akin *et al.* (2011) em suas observações. A principal classe terapêutica envolvida, assim como nos estudos de Abahussain e Ball (2010) e Koliou *et al.* (2010), foi a dos analgésicos e antipiréticos (36,9%).

Avançando para as faixas etárias que incluem adolescentes e jovens, cinco estudos foram selecionados pela revisão, e todos eles observaram hospitalizações por intoxicações em geral, por IM, ou por IM e RAM.

Em 2006, Cheraghali e Taymori (2006) estudaram internações em pacientes de até 14 anos de idade no único hospital da cidade de Gorgan no Irã, no período compreendido entre 1997 e 2002. A pesquisa mostrou que 54,1% dos casos estudados tiveram como agente tóxico os medicamentos e a principal causa de IM observada nos pacientes admitidos foi a administração pelos pais de ópio para tratamento sintomático de diarreia, tosse e febre (45,6%), o que é uma prática comum na região rural da cidade (Cheraghali e Taymori, 2006). O restante dos casos de IM teve como principal circunstância a ingestão acidental (43,9%) e 3,3% dos casos ocorreram devido a RAM.

Demircan *et al.* (2007) realizaram estudo semelhante na cidade de Bursa, na Turquia, porém este objetivou reunir dados sobre pacientes acima de 15 anos de idade admitidos no único hospital de cuidado terciário da cidade, com queixa de IM. Para isso, observaram os registros médicos do hospital entre os anos de 2000 e 2003. Entre as 21.937 internações ocorridas durante o período de estudo, foi encontrada uma proporção de 0,9% das internações tendo como queixa IM, sendo maior a proporção de internações no sexo feminino (72,1%), na faixa etária mais jovem (15 a 24 anos com 57,8% das internações), e quase em sua totalidade por circunstância suicida (98,5%). Constatou-se que as IM diminuíram com o aumento da idade durante o período estudado (7,4% para 35 a 44 anos; 4,4% para 45 a 54 anos; e 2,0% para 55 anos ou mais), e as principais classes terapêuticas envolvidas foram os antidepressivos, analgésicos e sedativos, com proporções de 30,3%; 23,7% e 11,6%, respectivamente.

Na cidade de Zhedan, no Irã, khajeh *et al.* (2012) observaram internações em pacientes de até 17 anos de idade durante o período entre os anos de 2008 e 2009. Medicamentos foram a causa da intoxicação em

37,4% dos casos e entre estes, os benzodiazepínicos foram a classe terapêutica mais encontrada (57,6%). Neste estudo, a faixa etária que mais apresentou internações por intoxicação medicamentosa foi a de 0 a 4 anos (83,6%), semelhante ao observado nos estudos de admissões pediátricas de Multu *et al.* (2010) e Akin *et al.* (2011). No mesmo ano, Oprescu *et al.* (2012) estudaram internações causadas por intoxicação em menores de 18 anos na Romênia, entre 1999 e 2003. A pesquisa revelou que um terço das admissões por intoxicação observadas esteve relacionada a medicamentos. Assim como na pesquisa de Demircan *et al.* (2007), houve maior ocorrência em meninas (69,5%) e na faixa etária de 15 a 18 anos (45,4%), sendo que em 59,9% das hospitalizações a circunstância de exposição foi intencional. No ano seguinte, Gheshlaghi *et al.* (2013) estudaram hospitalizações em pacientes de até 10 anos na cidade de Isfahan, também no Irã, ocorridas entre 2008 e 2010 e encontraram uma maior proporção de internações tendo medicamentos como causa de intoxicação, cerca de 58,1% dos casos.

Dois estudos sobre hospitalizações por APM em idosos foram selecionados pela revisão, um na cidade de Tehran no Irã, e outro na Holanda. Em Tehran, Karbakhsh e Salehian (2008) estudaram as internações na população idosa durante 6 meses do ano de 2003 e encontraram medicamentos como causa de intoxicação em 49,9% das hospitalizações, sendo que a principal classe terapêutica envolvida foi a dos benzodiazepínicos (31,1%). As intoxicações acidentais, por erro terapêutico ou efeitos adversos, ocorreram em 21,4% dos casos e entre as intoxicações intencionais, 78,1% foram causadas por medicamentos.

Na Holanda, Hartholt *et al.* (2010) fizeram sua pesquisa sobre a população idosa entre os anos de 1981 e 2007 e constataram que cerca de um terço das hospitalizações observadas nos 26 anos de estudo ocorreram na faixa etária de 60 anos ou mais. A análise mostrou que a taxa total padronizada de internações passou de 23,3/10.000 hab. em 1981 para 38,3/10.000 hab. em 2007. Por outro lado, as taxas específicas para sexo e idade diminuíram em todos os grupos etários e em ambos os sexos durante o período estudado, sendo que o maior declínio ocorreu em pacientes com 90 anos ou mais.

O restante dos estudos selecionados pela revisão observaram todas as faixas etárias na análise. Singh e Unnikrishnan (2006) e Ponampalam *et al.* (2009) estudaram as internações hospitalares por intoxicação ocorridas entre os anos de 2001 e 2003, o primeiro na Índia e o segundo, em Singapura. Singh e Unnikrishnan (2006) encontraram os medicamentos como o segundo agente tóxico mais comum (17,0%), atrás apenas dos agrotóxicos (49%). Diferentemente de Ponampalam *et*

*al.* (2009), que encontraram uma proporção de 32,5% dos casos tendo medicamentos como agente causador de intoxicação, sendo este o principal agente envolvido nos eventos observados.

Rajasuriar *et al.* (2007) estudaram as admissões por intoxicação ocorridas entre os anos de 1999 e 2001 na Malásia. As frequências encontradas para intoxicações por medicamentos foram maiores do que as observadas por Singh e Unnikrishnan (2006) e Ponampalam (2009), sendo a proporção encontrada de 54,9% das admissões. Destas, 56,7% ocorreram na faixa etária de 13 anos ou mais e houve predominância do sexo feminino (63,0%). A principal classe terapêutica envolvida foi a dos analgésicos não-opioides, antipiréticos e anti-reumáticos (17,21%).

Na cidade de Adana na Turquia, Satar *et al.* (2009) realizou um estudo sobre hospitalizações causadas por intoxicação ocorridas entre os anos de 1997 e 2006. A pesquisa mostrou que os medicamentos foram a principal causa das intoxicações observadas (58,4%) semelhante ao observado por Rajasuriar *et al.* (2007), e a classe terapêutica mais envolvida foi a de drogas psicoativas (36,5%), a qual teve uma taxa crescendo marcadamente durante os 10 anos de estudo (Satar *et al.*, 2009). Na mesma cidade, Kosenki *et al.* (2014) fizeram suas observações entre os anos de 2009 e 2010, porém considerando as internações por todas as causas. Identificaram uma proporção de 0,5% das internações ocorrendo devido a IM, e a predominância ocorreu no sexo feminino (70,3%) e na faixa etária mais jovem (18 a 30 anos com 70,1% das internações). Semelhante ao ocorrido nos estudos anteriores, a circunstância de exposição foi quase em sua totalidade suicida (93,0%) e entre as classes terapêuticas envolvidas destacou-se a de múltiplas drogas (43,1%), seguida dos analgésicos anti-inflamatórios (12,7%) e dos antidepressivos (11,5%).

Entre 2001 e 2005, Lipnik-Stangelj (2010) realizou sua pesquisa na Eslovênia, observando hospitalizações por IM. O autor concluiu que houve um declínio das hospitalizações durante o período estudado e, como nos estudos anteriores, o maior número de hospitalizações em todos os anos ocorreu entre o sexo feminino, as faixas etárias de 20 a 29 anos e de 40 a 49 anos, e tendo como principal circunstância a exposição intencional.

Na Espanha, Carrasco-Garrido *et al.* (2010) observaram hospitalizações por RAM. Os pesquisadores encontraram uma proporção de 1,7% entre os anos de 2001 e 2006. Diferentemente do observado nos estudos IM, as maiores proporções de internações ocorreram entre os homens (50,5%). As faixas etárias que mais tiveram hospitalizações foram as de 56 a 75 anos (39,5%) e maiores de 75 anos

(35,9%). Neste estudo, a taxa de hospitalizações decresceu, caindo de 145/100.000 hab. em 2001 para 136/100.000 hab. em 2006, porém as taxas específicas para sexo e faixa etária apresentaram crescimento em ambos os sexos e na faixa etária de 56 anos ou mais. A principal classe terapêutica envolvida foi a de antineoplásicos e imunossuppressores (21,5%).

Wu *et al.* (2010) também estudaram internações por RAM. Os pesquisadores fizeram suas observações nos hospitais ingleses entre 1999 e 2008, e observaram uma proporção de 0,9% de hospitalizações, um pouco menor do que a encontrada por Carrasco-Garrido *et al.* (2010). Uma análise mais aprofundada dos dados de 2008 a 2009 encontrou resultados semelhantes aos observados por Carrasco-Garrido *et al.* (2010) em seu trabalho, com maior ocorrência de hospitalizações entre a população idosa com 65 anos ou mais (58,5%) e discreta predominância do sexo masculino (51,4%). A classe terapêutica mais comum também foi a mesma, de agentes sistêmicos, especialmente antineoplásicos e imunossuppressores (19,2%).

Na região da Palestina, Sawalha *et al.* (2010) observaram as hospitalizações causadas por intoxicações no ano de 2008. Medicamentos foram relacionados a 11,6% dos casos, ficando atrás apenas dos envenenamentos por animais peçonhentos (78,8%). Entre os casos observados, 72,2% tiveram circunstância intencional. Resultado semelhante foi observado no Khuzistão, onde Jalali *et al.* (2012) realizaram um estudo durante o ano de 2007. Na pesquisa, os medicamentos também foram a segunda principal causa de intoxicação (31,0%), ficando atrás dos envenenamentos por animais peçonhentos (56,0%). Neste estudo, a principal classe terapêutica observada nas intoxicações por medicamentos foi a dos antidepressivos (24,3%), seguida dos sedativos-hipnóticos (19,0%) e dos antidepressivos tricíclicos (14,7%).

Entre 2005 e 2007, Chien *et al.* (2013) observaram as internações hospitalares por intoxicação acidental ocorridas em Taiwan. A análise identificou uma proporção de 60,1% dos casos tendo os medicamentos como agente tóxico causador, sendo que as mulheres tiveram uma taxa de hospitalização por IM 1,2 vezes mais alta do que entre os homens (11,0 vs. 9,2/100.000 habitantes), e esta taxa também apresentou-se mais alta na faixa etária de 65 anos (38,8/100.000 habitantes), semelhante ao encontrado em estudos anteriores.

Na cidade de Ekisehir na Turquia, Ergun *et al.* (2013) observaram as hospitalizações entre os anos de 2003 e 2009 e encontraram uma proporção de internações por IM de 0,6%. Neste

estudo, a maioria dos casos também ocorreu em mulheres (68,6%) e a média de idade dos indivíduos hospitalizados foi de 28,2 anos. Como nos outros estudos, a principal circunstância de exposição foi a suicida (84,9%), sendo duas vezes maior entre as mulheres do que entre os homens. Com relação à classe terapêutica, as drogas psicoativas foram as mais comumente observadas na pesquisa (48,1%).

Em Tehran no Irã, Hassanian-Moghaddam *et al.* (2014) estudaram hospitalizações por intoxicação entre 2006 e 2011. Nesta análise foi identificada como causa mais comum de intoxicação os medicamentos categorizados como anti-epiléticos, sedativos-hipnóticos e antiparkinsonianos (22,3%). Resultado semelhante foi encontrado por Kim *et al.* (2015), que estudaram hospitalizações devido à intoxicação na Coreia. Os medicamentos ocuparam a segunda posição entre os agentes tóxicos, e a principal classe envolvida também foi a dos antiepilepticos, sedativos-hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrpicos (13,4%).

O único estudo no âmbito internacional selecionado pela revisão sistematizada sobre mortalidade foi o de Piercefield *et al.* (2010), o qual apresentou uma pesquisa sobre óbitos devido a IM não intencional no estado de Oklahoma, nos Estados Unidos, com o objetivo descrever demograficamente e analisar a tendência da mortalidade entre os anos de 1994 e 2006. Foi observada uma taxa de mortalidade por IM não intencional por 100 mil habitantes de 4,7/100.000, sendo que a taxa bruta de intoxicações fatais aumentou sete vezes durante o período, tendo seu pico no ano de 2006 (11,0/100.000 hab). Indivíduos do sexo masculino morreram 60% mais do que no sexo feminino (5,9/100.000 vs. 3,6/100.000 hab.) e a média de idade entre os óbitos foi de 42 anos, sendo observada a maior taxa de mortalidade entre as faixas etárias de 35 a 44 anos e 45 a 54 anos (11,0/100.000 hab. em cada uma), aproximadamente 2,3 vezes maiores do que a taxa total. As menores taxas de mortalidade foram observadas nas faixas etárias de menores de 15 anos (0,2/100.000 hab.) e de 65 anos ou mais (0,6/100.000 hab.). Ao longo de tempo, as faixas etárias que mais apresentaram aumento da taxa de mortalidade foram as de 15 a 24 anos e de 55 a 64 anos. Com relação às classes terapêuticas envolvidas, os analgésicos opióides estiveram presentes em 83,0% dos casos, e os ansiolíticos, em 21,0%. As mortes envolvendo estas classes aumentaram 11 vezes cada, ao longo do período de estudo.

## 2.8.4 Limitações gerais dos estudos

Como os estudos selecionados utilizaram dados retrospectivos, as limitações relatadas foram muito parecidas nos estudos entre si, e entre eles e as demais publicações que utilizam esse tipo de dado. De maneira geral, estiveram entre as limitações observadas as questões relacionadas à subnotificação, já que nem todos os casos que chegaram aos hospitais foram registrados e isso acaba impactando na interpretação dos resultados. Alguns estudos ainda relataram como limitação a má classificação observada nos registros, a falta de padronização no preenchimento dos registros, a indisponibilidade de registros médicos, quando estes foram a fonte de dados utilizada, e a letra ilegível em alguns casos (Ahmed *et al.*, 2015; Hassanian-Moghaddan *et al.*, 2014).

Os estudos que utilizaram bases de dados que relacionam as admissões em hospitais da rede pública, ou com critério específico de número de leitos, listaram como limitações o não conhecimento das taxas de admissões nos outros estabelecimentos de saúde não abrangidos pelo sistema de informação, o que pode subestimar a verdadeira magnitude das hospitalizações (Abahussain e Ball, 2010; Abreu *et al.*, 2013; Ahmed *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2015).

Paula *et al.* (2012) descreveram como limitação em seu estudo o grande uso dos dígitos 8 (outros) e 9 (não especificados) para o quarto dígito dos códigos CID-10 dos capítulos XIX (T36 – T50) e XX (Y40 – Y47), impedindo o detalhamento dos medicamentos dentro de uma classe terapêutica. Problema semelhante foi encontrado por Mota *et al.* (2012) em seu estudo sobre mortalidade, onde a maior limitação encontrada foi o grande registro de mortes com causa indeterminada.

Abreu *et al.* (2013) pontuaram a questão da utilização de dados secundários, onde o pesquisador não tem o controle sobre os possíveis erros devido à digitação ou registro. Demircan *et al.* (2007) e Wu *et al.* (2010) relataram as dificuldades encontradas na busca de estudos a serem utilizados na discussão de seus resultados, uma vez que a maioria dos estudos publicados trata de intoxicações de um modo geral, e não especificamente por medicamentos. Também atentaram ao fato de que existem diferentes tipos de registros médicos nos hospitais estudados, o que dificulta as comparações entre os resultados. E Koliou *et al.* (2010) listaram como maior limitação ao estudo a pouca quantidade de estudos prévios sobre o tema no Chipre, impedindo a comparação entre os resultados ao longo do tempo.



### **3 PERGUNTA DE PESQUISA**

Através da elaboração desta pesquisa, pretendeu-se responder à pergunta:

1. Qual a tendência das taxas de mortalidade e de internação hospitalar por agravos provocados por medicamentos no Brasil entre os anos de 2000 e 2014?



## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a tendência de mortalidade e de internações hospitalares por agravos provocados por medicamentos no Brasil no período compreendido entre os anos de 2000 e 2014.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever as taxas de mortalidade por agravos provocados por medicamentos durante o período estudado;
2. Descrever as taxas de internação hospitalar por agravos provocados por medicamentos durante o período;
3. Analisar a tendência das taxas de mortalidade por agravos provocados por medicamentos segundo região, sexo e faixa etária; e
4. Analisar a tendência das taxas de internação hospitalar por agravos provocados por medicamentos segundo região, sexo e faixa etária.



## 5 MÉTODOS

### 5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo ecológico de série temporal, sobre as taxas de mortalidade e internações hospitalares causadas por agravos provocados por medicamentos no Brasil.

### 5.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram utilizados os dados sobre mortalidade e internações hospitalares, no país, disponíveis nos sistemas de informação em saúde SIM e SIH-SUS para o período estudado. Os dados sobre o número de habitantes foram provenientes das informações oriundas dos censos de 2000 e 2010, das projeções da população de 2013 e 2014, e das estimativas intercensitárias para os demais anos, disponibilizadas pelo IBGE.

### 5.3 DESFECHO E VARIÁVEIS DESCRITIVAS

Os óbitos e internações hospitalares analisados no estudo foram aqueles que apresentaram os códigos CID-10 listados no Quadro 2 como causa de morte/condição adjacente ao óbito ou diagnóstico primário de internação hospitalar. Embora o termo utilizado para a definição do desfecho tenha sido APM, correspondente ao estudo de Rozenfeld (2007), o conjunto dos códigos foi construído conforme empregado por Paula *et al.* (2012) em sua análise sobre internações hospitalares. Optou-se por esta conformação devido ao fato de que os códigos utilizados no estudo de Rozenfeld (2007) têm a finalidade de selecionar APM de ocorrência hospitalar, o que não é o caso deste estudo. Neste caso, o termo APM foi utilizado por possuir uma maior abrangência de mensuração dos eventos relacionados ao uso de medicamentos envolvidos nos óbitos e hospitalizações, uma vez que inclui as situações que envolvem tanto IM, quanto RAM.

Conforme adotado por Rozenfeld (2007), Lessa e Bochner (2008) e Paula *et al.* (2012), os códigos X42, X62 e Y12 foram suprimidos, para evitar a seleção de códigos que não permitam diferenciar intoxicações causadas por medicamentos daquelas causadas por uso de drogas lícitas e ilícitas. No caso das intoxicações estudadas, as circunstâncias de exposição foram obtidas através dos códigos do Capítulo XX da CID-10, podendo tratar-se de circunstância acidental

(X40 – X44), auto-intoxicação (X60 – X64), agressão (X85) e não determinada (Y10 – Y14).

Quadro 2 – Códigos da 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) utilizados para seleção, referentes a intoxicações medicamentosas e reações adversas ao uso de medicamentos. (continua)

<b>CÓDIGOS RELACIONADOS A INTOXICAÇÕES MEDICAMENTOSAS</b>	
<b>CAPÍTULO V – TRANSTORNOS MENTAIS E COMPORTAMENTAIS</b>	
<b>Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa</b>	
F11.0	Uso de opiáceos. Intoxicação aguda.
F13.0	Uso de sedativos e hipnóticos. Intoxicação aguda.
F15.0	Uso de outros estimulantes, inclusive a cafeína. Intoxicação aguda.
F19.0	Uso de múltiplas drogas e uso de outras substâncias psicoativas. Intoxicação aguda.
<b>Síndromes comportamentais associadas a disfunções fisiológicas e fatores físicos</b>	
F55	Abuso de substâncias que não produzem dependência. Intoxicação aguda.
<b>CAPÍTULO XIX – LESÕES, ENVENENAMENTO E CONSEQUÊNCIAS DE CAUSAS EXTERNAS</b>	
<b>Intoxicações por drogas, medicamentos e substâncias biológicas</b>	
T36	Intoxicação por antibióticos sistêmicos.
T37	Intoxicação por outras substâncias anti-infecciosas ou antiparasitárias sistêmicas.
T38	Intoxicação por hormônios, seus substitutos sintéticos e antagonistas.
T39	Intoxicação por analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos não-opiáceos.
T40.2	Intoxicação por outros opiáceos.
T40.3	Intoxicação por metadona.
T40.4	Intoxicação por outros narcóticos sintéticos.
T41	Intoxicação por anestésicos e gases terapêuticos.
T42	Intoxicação por anti-epiléticos, sedativos-hipnóticos e antiparkinsonianos.
T43	Intoxicação por drogas psicotrópicas.
T44	Intoxicação por drogas que afetam principalmente o sistema nervoso autônomo.
T45	Intoxicação por substâncias de ação essencialmente sistêmica e substâncias hematológicas.
T46	Intoxicação por substâncias que atuam primariamente sobre o aparelho circulatório.
T47	Intoxicação por substâncias que atuam primariamente sobre o aparelho gastrointestinal.
T48	Intoxicação por substâncias que atuam primariamente sobre os músculos lisos e esqueléticos e sobre o aparelho respiratório.
T49	Intoxicação por substâncias de uso tópico que atuam primariamente sobre a pele e as mucosas e por medicamentos utilizados em oftalmologia, otorrinolaringologia e odontologia.
T50	Intoxicação por diuréticos e outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas.

Quadro 2 – Códigos da 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) utilizados para seleção, referentes a intoxicações medicamentosas e reações adversas ao uso de medicamentos. (conclusão)

CAPÍTULO XX – CAUSAS EXTERNAS DE MORBIDADE E MORTALIDADE	
<b>Intoxicação acidental por exposição a:</b>	
X40	Analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos não opiáceos
X41	Anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos.
X43	Outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo.
X44	Outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas.
<b>Auto-intoxicação por exposição intencional a:</b>	
X60	Analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos não opiáceos
X61	Anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos.
X63	Outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo.
X64	Outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas
X85	Agressão por meio de drogas, medicamentos e substâncias biológicas.
<b>Intoxicação por exposição de intenção indeterminada a:</b>	
Y10	Analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos não opiáceos
Y11	Anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos.
Y13	Outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo.
Y14	Outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas.
CÓDIGOS REFERENTES A REAÇÕES ADVERSAS AO USO DE MEDICAMENTOS	
CAPÍTULO XIX – LESÕES ENVENENAMENTOS, E CONSEQUÊNCIAS DE CAUSAS EXTERNAS	
<b>Complicações e cuidados médicos e cirúrgicos</b>	
T88.6	Choque anafilático devido a efeito adverso de droga ou medicamento correto e administrado de maneira apropriada.
T88.7	Efeito adverso não especificado de droga ou medicamento.
CAPÍTULO XX – CAUSAS EXTERNAS DE MORBIDADE E MORTALIDADE	
<b>Efeitos adversos de drogas, medicamentos e substâncias biológicas usadas com finalidade terapêutica</b>	
Y40	Antibióticos sistêmicos.
Y41	Outros anti-infecciosos e antiparasitários sistêmicos.
Y42	Hormônios e seus substitutos e antagonistas.
Y43	Substâncias de ação primariamente sistêmica.
Y44	Substâncias farmacológicas que atuam primariamente sobre os constituintes do sangue.
Y45	Substâncias analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias.
Y46	Drogas anticonvulsivantes e antiparkinsonianos.
Y47	Sedativos, hipnóticos e tranquilizantes.
Y48	Anestésicos e gases terapêuticos.
Y49	Substâncias psicotrópicas.
Y50	Estimulantes do sistema nervoso central.
Y51	Drogas que atuam primariamente sobre o sistema nervoso autônomo.
Y52	Substâncias que atuam primariamente sobre o aparelho cardiovascular.
Y53	Substâncias que atuam primariamente sobre o aparelho gastrointestinal.
Y54	Substâncias que atuam primariamente sobre o metabolismo da água, dos sais minerais e do ácido úrico.
Y55	Substâncias que atuam primariamente sobre os músculos lisos e esqueléticos e sobre o aparelho respiratório.
Y56	Substâncias de uso tópico que atuam primariamente sobre a pele e as membranas mucosas e drogas de uso oftalmológico, otorrinolaringológico e odontológico.
Y57	Outras drogas e medicamentos e as não especificadas.

\*Adaptado de: Lessa e Bochner (2008); Paula *et al.* (2012).

O desfecho foi analisado segundo região de residência, sexo e faixa etária. As variáveis descritivas utilizadas no estudo estão representadas no Quadro 3.

Quadro 3 - Definição das variáveis descritivas coletadas quanto à sua natureza, categorias e sistema de informação em saúde (Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM e Sistema de Informações Hospitalares do SUS – SIH/SUS).

Variável	Natureza	Categorias	SIS
Região	Qualitativa Nominal	Norte Nordeste Centro-Oeste Sudeste Sul	SIM/SIH-SUS
Sexo	Qualitativa dicotômica	Feminino Masculino	SIM/SIH-SUS
Faixa etária	Qualitativa Ordinal	0 a 4 anos 5 a 19 anos 20 a 59 anos 60 anos ou mais	SIM/SIH-SUS

#### 5.4 ANÁLISE DOS DADOS

As taxas de mortalidade e internação hospitalar por agravos provocados por medicamentos foram calculadas conforme demonstrado no Quadro 4. Como as taxas brutas são muito influenciadas pela estrutura etária e distribuição por sexo das populações de diferentes regiões e entre diferentes anos, as taxas calculadas foram padronizadas pelo método direto por sexo e faixa etária, utilizando-se como padrão a população mundial sugerida pela OMS (Ahmad *et al.*, 2001) (Quadro 5), para que não haja interferência na estimação de tendências e na comparação de dados.

Quadro 4 – Cálculos utilizados para a obtenção das taxas de mortalidade e internação hospitalar por agravos provocados por medicamentos (APM) no estudo.

Denominação	Conceituação	Método de cálculo
Taxa de mortalidade específica por APM	Número de óbitos por APM, por 1 milhão de habitantes, na população estudada, no período observado.	$\frac{\text{óbitos ocorridos na população estudada durante o período observado}}{\text{população estudada durante período observado}} \times 100.000.000$
Taxa de internação Específica por APM	Número de internações por APM por 100 mil habitantes, na população estudada, no período observado.	$\frac{\text{internações ocorridas na população estudada durante o período observado}}{\text{população estudada durante período observado}} \times 100.000$

Quadro 5 – População padrão mundial sugerida pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Faixa etária em anos	População
0 – 4	8.860
5 – 19	25.760
20 – 59	53.460
60 ou mais	11.955
<b>Total</b>	<b>100.035</b>

\*Adaptado de: Ahmad *et al.*, 2001.

A análise de tendência da série histórica foi realizada por regressão linear generalizada pelo método de Prais-Winsten, com correção para o efeito de autocorrelação de primeira ordem, a fim de permitir indicar a tendência de óbitos e internações hospitalares estacionária ( $p > 0,05$ ), declinante ( $p < 0,05$  e coeficiente da regressão negativo) ou ascendente ( $p < 0,05$  e coeficiente da regressão positivo). Para evitar rugosidades no polígono delineado nos gráficos, causadas pela variação aleatória na série temporal, foi utilizado o recurso de alisamento por médias móveis de ordem 3 (Gaynor e Kirkpatrick, 1994). Desta forma, as taxas de cada ano correspondem a uma média calculada entre o ano em questão, e um ano anterior e outro posterior a este.



## 6 REFERÊNCIAS

Abahussain EA, Ball DE. Pharmaceutical and chemical pediatric poisoning in Kuwait: a retrospective survey. *Pharm Pract.* 2010; 8 (1): 43-49.

Abrasco/Abep. Informação em saúde a serviço da sociedade: GT Informação em saúde e população, 1993.

Abreu MS, Ferreira SDA, Ferreira LPL, Toneo Júnior JFT, Maciel WV, Maciel SSSV. Prevalence and costs of hospitalizations for poisoning and accidental intoxication in Brazilian elderly. *Br J Pharm Sci.* 2013; 49 (4): 679-687.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Notícias da ANVISA: Hospitais Sentinela são os pioneiros nas notificações. 2004. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2004/081004\\_5.htm](http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2004/081004_5.htm)>. Acesso em: 27 mar. 2016.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC n.º 87, de 18 de dezembro de 2007. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos e representantes legais de empresas farmacêuticas. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 19 dez. 2007.*

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacovigilância: glossário. 2009. Disponível em: <<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/ix>>. Acesso em: 07 mar. 2016.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmácias Notificadoras. 2010. Disponível em: <<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/m1>>. Acesso em: 27 mar. 2016.

Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. *WHO.* 2001.

Ahmed A, AlJamal AN, Ibrahim MIM, Slameh K, AlYafei K, Zaineh SA, Adheir FSSS. Poisoning emergency visits among children: a 3-year retrospective study in Qatar. *BMC Ped.* 2015; 15: 104.

Aizenstein ML, Tomassi MH. Problemas relacionados medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações. *Rev Ciênc Farm Básica*. 2011; 32 (2): 169-173.

Akin Y, Agzikuru T, Comert S, Atilkan P, Erdag GC, Telatar B. Hospitalizations for pediatric intoxication: a study from Istanbul. *Tur J Ped*. 2011; 53 (4): 369-374.

Al-Tajir GK, Kelly WN. Epidemiology, comparative methods of detection, and preventability of adverse drug events. *Ann Pharmacother*. 2005; 39(7-8): 1169-1174.

Arrais PSD. Epidemiologia do consumo de medicamentos e eventos adversos no município de Fortaleza-CE [Tese]. Salvador: Universidade Federal da Bahia, Doutorado em Saúde Coletiva, 2004.

Arrais PSD, Brito LL, Barreto ML, Coelho HLL. Prevalência e fatores determinantes do consumo de medicamentos no município de Fortaleza, Ceará, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2005; 21(6):1737-1746.

Arrais PSD. Medicamentos: consumo e reações adversas – um estudo de base populacional. Fortaleza: Edições UFC; 2009.

Associação Brasileira dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (ABRACIT). Disponível em: <<http://abracit.org.br/wp/lista-dos-centros/>>. Acesso em: 01 ago. 2017. Beijer HJ, Blaey CJ. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002; 24 (2): 46-54.

Bertoldi AD, Barros AJD, Hallal PC, Lima RC. Utilização de medicamentos em adultos: prevalência e determinantes individuais. *Rev Saúde Pública*. 2004; 38(2): 228-238.

Bittencourt AS, Camacho LAB, Leal MC. O Sistema de Informação Hospitalar e sua aplicação na saúde coletiva. *Cad Saúde Pública*. 2006; 22 (1): 19-30.

Bochner R, Souza VMFA. Panorama das intoxicações e envenenamentos registrados no Brasil pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX). *Revista Racine*. 2008; 106(5): 44-58.

Bortoleto ME, Bochner R. Impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 1999; 154 (4): 859-869.

Bouvy JC, Bruin MC, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015; 38 (5): 437-453.

Branco MAF. Informação e saúde: uma ciência e suas políticas em uma nova era. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2006. 222p.

Brasil. Lei n.º 6.015, 31 de dezembro de 1973. Dispõe sobre os registros públicos e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 31 dez. 1973.

Brasil. Ministério da Saúde. 1ª Reunião Nacional sobre Sistemas de Informação em Saúde, 1975.

Brasil. Ministério da Saúde. Plano Diretor de Processamento de Dados, 1977.

Brasil. Lei n.º 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 República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 24 set. 1976.

Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de informação de saúde: informações solicitadas às secretarias de saúde das unidades federadas, 1981.

Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Saúde. Secretaria Geral/Secretaria de Planejamento/Núcleo de Informática, 1982.

Brasil. Ministério da Saúde. Plano Diretor de Informática – PDI, 1983.

Brasil. MS/MPAS/MEC. Informação em Saúde. Comissão Nacional de Reforma Sanitária, Documento III, 1987.

Brasil. Ministério da Ciência e Tecnologia. Proposta de plano setorial de informática em saúde. Relatório da Comissão Especial n. 27 – Informática em Saúde. Brasília: Secretaria Especial de Informática/MCT, 1988.

Brasil. Portaria n.º 896, de 29 de junho de 1990. Institui a implantação do SIH-SUS e do SAI-SUS. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 02 jul. 1990a.

Brasil. Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção, e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 20 set. 1990b.

Brasil. Decreto n.º 100, de 16 de abril de 1991. Institui a Fundação Nacional de Saúde e dá outras providências, Brasília, DF, 17 abr. 1991a.

Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de informação de saúde. Datasus - Diretoria de Sistemas de Saúde, 1991b.

Brasil. Ministério da Saúde. Uso e disseminação de informações em saúde: subsídios para elaboração de uma política de informações em saúde para o SUS – relatório final. Rio de Janeiro: Abrasco, 1994.

Brasil. Portaria n.º 1.311, de 17 de julho de 1995. Institui grupo de trabalho para propor alternativas organizacionais para a estruturação das áreas de informática e informações em saúde. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 17 jul. 1995.

Brasil. Portaria n.º 3,916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 01 nov. 1998.

Brasil. Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 27 jan. 1999.

Brasil. Portaria n.º 696, de 07 de maio de 2001. Institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos sediado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 08 mai. 2001.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle. Sistemas de informação da atenção à saúde: contextos históricos, avanços e perspectivas no SUS. Opas: Brasília, 2015. 166 p.

Budnitz DS, Pollock D, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Anest JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2007a; 296 (15): 1858-66.

Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med*. 2007b; 147 (11): 755-766.

Cano FG. Eventos adversos a medicamentos no ambiente hospitalar [Tese]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Doutorado em Ciências, 2011.

Carrasco-Garrido P, Andrés LA, Barrera VH, Miguel GA, Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalization in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res*. 2010; 10: 287.

Castro LLC. Farmacoepidemiologia no Brasil: evolução e perspectivas. *Ciêns Saúde Colet*. 1999; 4(2): 405-410.

Castro CGSO. Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000.

Cheraghali F, Taymori M. Epidemiological study of drug intoxication in children. *Acta Med Iran*. 2006; 44 (1): 37-40.

Chetley A. Health Action Internacional (HAI-Europe). Axxiõn International por la Salud América Latina y el Caribe. 2ª ed. California: Health Action International; 1995.

Chien WC, Chung CH, Lin CH, Lai CH. A nationwide evidence-based study of factors associated with hospitalizations due to unintentional poisoning and poisoning mortality in Taiwan. *Int J Inj Contr Saf Promot.* 2013; 20 (3): 295-301.

Classen DC. Medical safety: moving from illusion to reality. *JAMA.* 2003; 289: 1154-1156.

Conferência Nacional de Saúde (Anais), 5.; 1975, Brasília, Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 1975.

Conferência Nacional de Saúde (Anais), 9.; 1992, Brasília, Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 1992.

Conselho Nacional de Secretários da Saúde (CONASS). *Vigilância em Saúde: Parte 1.* Brasília: CONASS, 2011. 320 p.

Corrêa AD, Caminha JR, Souza CAM, Alves LA. Uma abordagem sobre o uso de medicamentos nos livros didáticos de biologia como estratégia de promoção de saúde. *Ciêns Saúde Colet.* 2013; 18(10): 3071-3081.

Correia LOS, Padilha BM, Vasconcelos, SML. Métodos para avaliar a completude dos dados dos sistemas de informação em saúde no Brasil: uma revisão sistemática. *Ciêns Saúde Coletiva.* 2014; 19(11): 4467-4478.

Costa KS, Barros MBA, Francisco PMSB, Cesar CLG, Goldbaum M, Carandina L. Utilização de medicamentos e fatores associados: um estudo de base populacional no município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2011; 27(4): 649-658.

Dally A. Thalidomide: was the tragedy preventable? *The Lancet.* 1998; 351(9110): 1197-1199.

Demircan C, Kahveci F, Engindeniz Z, Gozkaman A, Aydin SA, Sigirli D, Girgin NK, Coltu A, Ozyurt G. Analysis of patients admitted to the emergency department with acute adult drug poisoning in Bursa, Turkey. *Fab J Pharm Sci.* 2007; 32 (1): 7-14.

Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Informações sobre Mortalidade. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060701>>. Acesso em: 02 fev. 2016.

Dias MF et al. Fontes de notificação em farmacovigilância. *Rev. Farm. Med.* 2005; 34(6): 12-20.

Dias MF. Introdução à Farmacovigilância. In: Storpitis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. *Ciências Farmacêuticas: Farmácia clínica e atenção farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

Ergun B, Cevik AA, Ilgin S, Atli O, Saracoglu A, Acar N, Uzuncakara D. Acute drug poisonings in Ekisehir, Turkey: a retrospective study. *Tur J Pharm Sci.* 2013; 10 (2): 303-312.

Forster AJ, Halil RB, Tierney MG. Pharmacist surveillance of adverse drugs events. *Am J Health Syst Pharm.* 2004; 61: 1466-1472.

Franklin BD, Birch S, Schacter M, Barber N. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: a pilot study. *Int J Pharm Pract.* 2010; 18(5): 305-311.

Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). Manual de procedimento do sistema de informações sobre mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

Gandolfi E, Andrade, MGG. Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no Estado de São Paulo. *Rev Saúde Pública.* 2006; 40 (6): 1056-1064.

Gaynor PE, Kirkpatrick RC. Introduction to time-series modeling and forecasting in business and economics. New York: McGraw-Hill, 1994.

Gheshlaghi F, Piri-Ardacani MR, Yaraghi M, Shafiei F, Behjati M. Acute poisoning in children; a population study in Isfahan, Iran, 2008-2010. *Iran J Ped.* 2013; 23 (2): 189-193.

Giordani F, Rozenfeld S, Oliveira DFM, Versa GLGS, Terencio JS, Cladeira LF et al. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. *Rev Bras Epidemiol*. 2012; 15(3): 455-467.

González MG. Las reacciones adversas a los medicamentos y los sistemas de farmacovigilancia. In: *Fundamentos de farmacia clínica y atención farmacéutica*. Santiago: Universidad Católica de Chile, 2004.

Hartholt KA, Velde NVD, Looman CWN, Pannemann MJM, Beek EFV, Patka P, Cammen TJMVD. Adverse drug reactions related hospital admissions in persons aged 60 years and over, The Netherlands, 1981-2007: less rapid increase, different drugs. *PLoS One*. 2010; 5 (11): e13977.

Hassanian-Moghaddam H, Rahimi M, Shadnia S, Pajoumand A, Sarjami S. Acute adult and adolescent poisoning in Tehran, Iran; the epidemiologic trend between 2006 and 2011. *Arch Iran Med*. 2014; 17 (8): 534-538.

Hepler CD. Observations on the conference: a pharmacist's perspective. *Am J Health Syst Pharm*. 2000; (57):590-4.

Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Rotal S, Pipe G, Lucassen P *et al*. Which drugs cause preventable admissions to hospital: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 63 (2): 136-147.

Jalali A, Savari M, Dehdardargahi S, Azarpanah A. The pattern of poisoning in southwestern region of Iran: envenoming as the major cause. *Jund J Nat Pharm Prod*. 2012; 7 (3): 100-105.

Juurlink DN, Mandani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactins among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*. 2006; 289 (13): 1652-1658.

Karbaksh M, Salehian NZ. Pattern of poisoning in the elderly: na experience from Tehran. *Clin Toxic*. 2008; 46 (3): 211-217.  
Khajeh A, Narouie B, Noori NM, Emamdadi A, Ghasemi Rad M, Kaykha M, Hanafi-Bojd H. Patterns of acute poisoning in childhood and relative factors in Zahedan, Southeast Iran. *Shir E-med J*. 2012; 13 (1): 19-27.

Kim K, Choi JW, Park M, Kim MS, Lee ES. A nationwide study of patients hospitalised for poisoning in Korea based on Korea National Hospital Discharge In-Depth Injury Survey data from 2005 to 2009. *BMC Open*. 2015; 5 (11): e008823.

Koliou M, Ioannou C, Andreou K, Petridou A, Soteriades ES. The epidemiology of childhood poisonings in Cyprus. *Euro J Ped*. 2010; 169 (7): 833-838.

Kosenki O, Satar S, Ay MO, Kosenli A, Acikalin A, Kozaci N, Gulen M, Cokuk A. Analysis of pharmaceutical poisonings in adults occurred in adana region of Turkey in north eastern mediterranean. *Acta Med Medit*. 2014; 30 (3): 585-589.

Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld, S. *Epidemiologia do medicamento: princípios gerais*. São Paulo: Hucitec/Rio de Janeiro: ABRASCO, 1989.

Leite SN, Vieira M, Veber AP. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e na América Latina. *Ciê Saúde Colet*. 2008; 13: 793-802.

Lessa MA, Bochner R. Análise das internações hospitalares de crianças menores de um ano relacionadas a intoxicações e efeitos adversos de medicamentos no Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2008; 11 (4): 660-674.

Lieber NSR, Ribeiro E. Reações adversas a medicamentos levando crianças a atendimento na emergência hospitalar. *Rev Bras Epidemiol*. 2012; 15 (2): 265-274.

Lima, DR. Farmacovigilância. In: Lima DR. *Manual de Farmacologia Clínica, terapêutica e toxicológica*. Rio de Janeiro: Medsi, 2004, p. 74-5.

Lipnik-Stangelj M. Hospitalizations due to poisonings in Slovenia - Epidemiological aspects. *The Middle Euro J Med*. 2010; 122 (2): 54-58.

Loyola Filho AI, Uchoa E, Guerra HL, Firmo JOA, Lima-Costa MF. Prevalência e fatores associados à automedicação: resultados do projeto Bambuí. *Rev Saúde Pública*. 2002; 36(1):55-62.

Margonato FB, Thomson Z, Paoliello MMB. Determinantes nas intoxicações medicamentosas agudas na zona urbana de um município do Sul do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2008; 24 (2): 333-341.

Marques LFG. Uso de medicamentos e a segurança do paciente na interface entre hospital, atenção básica e domicílio [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Mestrado em Ciências, 2013.

Martins ET. Mortalidade por acidentes de motocicleta no Brasil: análise de tendência temporal do período 1996-2009 [Dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Mestrado em Saúde Coletiva, 2011.

Meira A J. Os sistemas de informação do SUS. Belo Horizonte: Superintendência de Epidemiologia/SVS/SESMG, 2008.

Mendes EV. As redes de atenção à saúde. Brasília: OPAS, 2011. 549 p.

Mendonça RT, Marinho JL. Discussão sobre intoxicações por medicamentos e agrotóxicos no Brasil de 1999 a 2002. *Ver Eletr de Farm.* 2005; 2 (2): 45-63.

Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Sal Health Care.* 2004; 13: 306-314.

Mota DM. Investigação em farmacoepidemiologia de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil. *Rev Bras Epidemiol.* 2011; 14(4): 565-579.

Mota DM, Melo JRR, Freitas DRC, Machado M. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década. *Ciêns Saúde Colet.* 2012; 17(1): 61-70.

Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clinical Toxicology.* 2015; 53(10): 962-1147.

Mutlu M, Cansu A, Karakas T, Kalyoncu M, Erduran E. Pattern of pediatric poisoning in the east Karadeniz region between 2002 and 2006: Increased suicide poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2010; 29 (2): 131-136.

Oliveira MA, Francisco PMSB, Costa KS, Barros MBA.

Automedicação em idosos residentes em Campinas, São Paulo, Brasil: prevalência e fatores associados. *Cad Saúde Pública*. 2012; 28(2): 335-345.

Opas/OMS/Bireme/Fiocruz. Interligações da tecnologia da informação: o elo do futuro. In: 3º Congresso Regional de Informação em Ciências da Saúde. Anais... Rio de Janeiro: Opas/OMS/Bireme/Fiocruz, 1996.

Oprescu F, Peek-Asa C, Wallis A, Young T, Nour D, Chereches RM. Pediatric poisonings and risk markers for hospital admission in a major emergency department in Romania. *Matern Child Health J*. 2012; 16 (2): 495-500.

Organização Mundial da Saúde (OMS). A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: Opas, 2005.

Otero MJ, Dominguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: uma patologia emergente. *Farm Hosp*. 2000; 24(4): 258-266.

Otero-López MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernandez JA, Garrido-Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez-Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)* 2006; 126(3): 81-87.

Padilha HP, Costa CHL. Informações setoriais: uma rede de informações para o Ministério de Saúde (coletânea de textos), 1998.

Paula TC, Bochner R, Montilla DER. Análise clínica e epidemiológica das internações hospitalares de idosos decorrentes de intoxicações e efeitos adversos de medicamentos, Brasil, de 2004 a 2008. *Rev Bras Epidemiol*. 2012; 15 (4): 828-844.

Pereira JR, Soares L, Hoepfner L, Kruger KE, Gutierrez ML, Tonini KC, et al. Riscos da automedicação: tratando o problema com conhecimento. Universidade da Região de Joinville. Joinville: UNIVILLE, 2008.

Pereira CS. Morte por intoxicação medicamentosa: análise retrospectiva dos casos analisados na Delegacia do Centro do Instituto Nacional de Medicina Legal, I. P., entre 1996 e 2007 [Dissertação]. Coimbra: Universidade de Coimbra, Mestrado em Medicina Legal e Ciências Forenses, 2009.

Piercefield E, Archer P, Kemp P, Mallonee S. Increase in unintentional medication overdose deaths: Oklahoma, 1994-2006. *Am J Prev Med.* 2010; 39 (4): 357-363.

Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Wally TJ *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ.* 2004; 329 (7456): 15-19.

Ponampalam R, Tan HH, Ng KC, Lee WY, Tan SC. Demographics of toxic exposures presenting to three public hospital emergency departments in Singapore 2001-2003. *Int J Emerg Med.* 2009; 2 (1): 25-31.

Queneau, P, Bannwath B, Carpentier F, Guliana JM, Bouget J, Trombert B *et al.* Emergence department visits caused by adverse drug events. *Drug Saf.* 2007; 30(1): 81-88.

Rajasuriar R, Awang R, Hashim SBH, Rahmat R. Profile of poisoning admissions in Malaysia. *Hum Exp Toxicol.* 2007; 26 (2): 73-81.

Resar RK, Rozich JD, Classen D. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. *Qual Saf Health Care.* 2003; 12(S2): 39-45.

Ribeiro AQ, Rozenfeld S, Klein CH, César CC, Acurcio FA. Inquérito sobre o uso de medicamentos por idosos aposentados, Belo Horizonte, MG. *Rev Saúde Pública.* 2008; 42: 724-732.

Richardson R, Charters T, King N, Harper S. Trends in Educational Inequalities in Drug Poisoning Mortality: United States, 1994-2010. *Am J Public Health.* 2015; 105(9): 1859-1865.

- Rissato MAR, Romano-Lieber NS, Lieber RR. Terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar. *Cad. Saúde Pública*. 2008; 24 (9): 1965-1975.
- Romero AV, Malone DC. Accuracy of adverse-drug-event reports collected using an automated dispensing system. *Am J Health Syst Pharm*. 2005; 62(13): 1375-1380.
- Roque HE, Melo ECP. Adaptação dos critérios de avaliação de eventos adversos a medicamentos para uso em um hospital público no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Bras Epidemiol*. 2010; 13(4): 607-619.
- Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet*. 1998; 351: 1200-1201.
- Rozenfeld S, Valente J. Estudos de utilização de medicamentos – considerações técnicas sobre coleta e análise de dados. *Epidemiol Serv Saúde*. 2004; 13: 115-123.
- Rozenfeld S. Agravos provocados por medicamentos em hospitais do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2007; 41 (1): 108-115.
- Rozenfeld S, Chaves SM, Reis LG, Martins M, Travassos C, Mendes W et al. Adverse effects from drugs in a public hospital: pilot study. *Rev Saúde Pública*. 2009; 43(5): 887-890.
- Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. Eventos adversos a medicamentos em hospital terciário: estudo piloto com rastreadores. *Rev Saúde Pública*. 2013; 47(6): 1102-1111.
- Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care*. 2003; 12(3): 194-200.
- Santos DB, Barreto ML, Coelho HL. Utilização de medicamentos e fatores associados entre crianças residentes em áreas pobres. *Rev Saúde Pública*. 2009; 43: 768-778.

Santos AC. Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde: documentação do sistema para auxiliar o uso das suas informações [Dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Mestrado Profissional em Gestão de Informação e Comunicação em Saúde, 2009.

Satar S, Seydaoglu G, Akpınar A, Sebe A, Karakoc E, Gumusay U, Yılmaz M, Gokel Y. Trends in acute adult poisoning in a ten-year period in Turkey: factors affecting the hazardous outcome. *Bratisl Lek List*. 2009; 110 (7): 404-411.

Sawalha AF, Sweileh WM, Tufaha MT, Al-Jabi DB. Analysis of the pattern of acute poisoning in patients admitted to a governmental hospital in palestine. *Basic Clin Pharma Toxic*. 2010; 107 (5): 914-918.

Senna MCM. Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). In: Brasil, Ministério da Saúde. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde/Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana de Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009. p. 87-105.

Schmid B, Bernal R, Silva NN. Automedicação em adultos de baixa renda no município de São Paulo. *Rev Saúde Pública*. 2010; 44(6): 1039-1045.

Silveira EA, Dalastra L, Pagotto V. Polifarmácia, doenças crônicas e marcadores nutricionais em idosos. *Rev Bras Epidemiol*. 2014; 17(4): 818-829.

Singh B, Unnikrishnan B. A profile of acute poisoning at Mangalore (South India). *J Clin Forens Med*. 2006; 13 (3): 112-116.

Sistema Nacional de Informações Toxicológicas (SINITOX). Registro de intoxicações no Brasil, 2012. Disponível em: <[http://sinitox.icict.fiocruz.br/sites/sinitox.icict.fiocruz.br/files//Tabela%203\\_2012.pdf](http://sinitox.icict.fiocruz.br/sites/sinitox.icict.fiocruz.br/files//Tabela%203_2012.pdf)>. Acesso em: 04 jan. 2016.

Sistema Nacional de Informações Toxicológicas (SINITOX). Dados de intoxicação. Disponível em: <<http://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-de-agentes-toxicos>>. Acesso em: 26 mar. 2016.

Strom BL What is pharmacoepidemiology? In: Strom BL. Pharmacoepidemiology. 3. ed. New York: Churchill, Livingstone, 1994. p. 3-12.

Van der Hooft MH, Sturkenboom MC, Van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BHCH. Adverse drug reaction-related hospitalizations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf.* 2006; 29: 161-168.

Van Mil JWF, Schulz M, Tromp TF. Pharmaceutical care, european developments in concepts, implementation, teaching and research: a review. *Pharm World Sci.* 2004; 26: 303-311.

Wax PM. Elixirs, Diluents, and the Passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med.* 1995; 122(6):456-61.

Winterstein AG, Sauer BD, Hepler CD, Poole C. Preventable drug related hospital admission. *Ann Pharmacother.* 2002; 36:1238-1248.

World Health Organization (WHO). Report on the 12th Expert Committee on the Selection and Use of Essential medicines. Technical Report Series n. 914. Geneva: WHO, 2002.

World Health Organization (WHO). Developing health management information systems: a practical for developing countries. Manila: Regional Office for the Western Pacific, 2004.

World Health Organization (WHO). The Safety of Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reaction – why health professionals need to take action [online]. WHO: Geneve, 2008. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2992e/12.html#Jh2992e.12>>. Acesso em: 07 mar. 2016.

World Health Organization. World Medicine Situation Report 2011. 3. ed. Geneva: WHO Press, 2013.

World Health Organization – Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC). Disponível em: <<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=100653&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7442>>. Acesso em: 26 mar. 2016.

Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, Majeed A. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med.* 2010; 103 (6): 239-150.



**PARTE II**



**Mortalidade e internações hospitalares por agravos provocados por medicamentos no Brasil: análise de 2000 a 2014.**

*Mortality and hospital admissions for drug adverse events in Brazil: analysis 2000 to 2014.*

**Título corrido/running title**

Mortalidade e internações por agravos provocados por medicamentos

*Mortality and hospital admissions for drug adverse events*

**Guidyan Anne Silva Santos<sup>1</sup>**  
**Alexandra Crispim Boing<sup>1,2</sup>**

1. Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil
2. Departamento de Saúde Pública, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

\*Este artigo é parte da dissertação de mestrado de Guidyan Anne Silva Santos, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Santa Catarina.

**Endereço para correspondência:**

Alexandra Crispim Boing  
Universidade Federal de Santa Catarina  
Centro de Ciências da Saúde  
Departamento de Saúde Pública  
Campus Universitário - Trindade  
Florianópolis – Santa Catarina – Brasil  
88040-970  
E-mail: alexandra.boing@ufsc.br

## RESUMO

Nos últimos anos, os agravos provocados por medicamentos (APM) tornaram-se importante causa de hospitalização e mortalidade, constituindo um tema de grande relevância para a Saúde Pública. O objetivo deste estudo foi descrever a tendência de mortalidade e hospitalizações por APM no Brasil, durante o período de 2000 a 2014. Os dados utilizados foram provenientes dos sistemas SIM e SIH-SUS e a população foi analisada segundo sexo, região de residência e faixa etária. Para definição dos eventos, foram selecionados códigos CID-10. A análise de tendência da série histórica foi realizada utilizando-se regressão linear generalizada pelo método de Prais-Winsten, com correção do efeito de autocorrelação de primeira ordem. Tanto os óbitos quanto as hospitalizações por APM ocorridas no Brasil durante o período estudado apresentaram tendência ascendente. A análise por regiões mostrou a região Norte com tendência estacionária para óbitos e ascendente para hospitalizações, Nordeste com tendência estacionária para os dois eventos, Centro-Oeste com tendência ascendente para óbitos e estacionária para hospitalizações, e as regiões Sudeste e Sul, com tendência ascendente para os dois eventos. Na análise por faixa etária, a tendência apresentou-se declinante para menores de 5 anos nos dois eventos; a tendência de óbitos foi ascendente para maiores de 4 anos e a de hospitalizações, ascendente para a faixa de 20 a 59 anos. Os APM apresentam considerável contribuição para a ocorrência de óbitos e hospitalizações no Brasil e os sistemas de informação SIM e SIH-SUS são fontes de dados de qualidade satisfatória para estudos de base populacional sobre mortalidade e morbidade hospitalar no país.

**Palavras-chave:** Intoxicação. Efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos. Sistemas de Informação Hospitalar. Registros de mortalidade.

## ABSTRACT

In the last years, adverse drug events became an important cause of hospitalization and mortality, being a relevant issue in Public Health. The aim of study was to describe trends in mortality and hospital admissions for adverse drug events in Brazil, between 2000 and 2014. The data came from Brazilian Mortality Information System and Brazilian Health System's Hospital Admissions Database. The population was analysed by sex, region of residence and age group. CID-10 codes were selected for definition of events. Trends of historical series analysis was performed by generalized linear regression for Prais-Winsten method with first order autocorrelation effect corrected. Deaths and hospitalizations for adverse drug events in Brazil showed increasing trends during the study period. The analysis by region showed Northern Brazil with stationary trends in deaths and increasing trends in hospitalization, Northeast with stationary trends for both events, Midwest with increasing trends in deaths and stationary trends in hospitalization, and Southeast and South with increasing trends for both events. The analysis by age group showed decreasing trends for both events in children under 5 years, increasing trends in deaths of older than 4 years and increasing trends in hospitalization of adults aged 20 to 59 years. The adverse drug events have a considerable contribution to occurrence of deaths and hospitalization in Brazil and the information systems are data sources of satisfactory quality for population-based studies about mortality and hospital morbidity.

**Keywords:** Poisoning. Drug-related side effects and adverse reactions. Hospital Information Systems. Mortality.

## INTRODUÇÃO

A importância dos medicamentos para a redução das taxas de mortalidade e morbidade das populações é um fato inegável na evolução da saúde atual, mas apesar do crescimento dos recursos terapêuticos para o combate das enfermidades, há também o incremento no número de ocorrências relacionadas a agravos provocados por medicamentos (APM), como as reações adversas a medicamentos (RAM) e as intoxicações medicamentosas (IM)<sup>1</sup>.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), quaisquer ocorrências médicas desfavoráveis que possam ocorrer durante um tratamento medicamentoso são consideradas eventos adversos a medicamentos (EAM). Entre os EAM encontram-se as RAM e as IM, ambas respostas indesejáveis decorrentes do uso de medicamentos, com a diferença de que na primeira as doses utilizadas são as usualmente empregadas e na segunda, as doses utilizadas são superiores às usuais. Assim, as RAM terão resposta sempre não intencional, enquanto que as IM poderão ter resposta acidental – relacionada a eventos de automedicação, erros de dosagem, terapêutica inadequada, confusão entre medicamentos e ingestão involuntária; ou intencional – relacionada a situações de abuso, uso indevido e autolesão<sup>2,3</sup>.

Nas últimas décadas, diferentes estudos mostraram que a morbimortalidade relacionada a eventos medicamentosos adquiriu grande relevância como problema de Saúde Pública, tornando as questões de segurança do usuário importantes para o alcance de resultados terapêuticos eficazes e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes<sup>4,5</sup>. A percepção do que é tido como seguro e as exigências de segurança dos medicamentos modificaram-se ao longo do tempo, tanto em função de avanços terapêuticos, quanto de ocorrências desastrosas decorrentes do uso de medicamentos<sup>6</sup>. Isto fez com que incidentes com medicamentos tenham chamado a atenção de profissionais, instituições e autoridades sanitárias em todo o mundo, devido ao fato de contribuírem para o aumento da morbidade e da estadia hospitalar, para a imposição de custos ao sistema de saúde e para alterações negativas na qualidade da assistência prestada<sup>6,7</sup>.

Neste sentido, o número de estudos sobre a utilização de medicamentos e os problemas relacionados a esta prática tem crescido cada vez mais ao longo do tempo, juntamente com a frequência de ocorrências de APM.

Em 2002, foi conduzida uma meta-análise sobre internações hospitalares no mundo devido a APM e verificou-se que a prevalência de internações por este motivo variou de 3,0% a 9,0%, sendo que 50,0% destas internações poderiam ter sido evitadas pelo uso racional dos medicamentos<sup>8</sup>. Uma análise de tendência das taxas de mortalidade por IM entre os anos de 1994 e 2010 realizada nos Estados Unidos relatou mais de 300 mil mortes, com taxas aumentando no decorrer do tempo de estudo em todas as regiões e grupos demográficos, e tendo como principal causa a intoxicação acidental, responsável por 71,0% dos casos<sup>9</sup>. O *Annual Report of the American Association of Poison Control Centers* do ano de 2014 registrou mais de 2 milhões de exposições a agentes tóxicos, sendo que entre as cinco principais classes de substâncias, três corresponderam a medicamentos: 11,3% das exposições estiveram relacionadas a analgésicos, 5,9% a sedativos/hipnóticos/antipsicóticos e 4,4% a antidepressivos<sup>10</sup>.

No Brasil, os resultados não são diferentes: os medicamentos estão entre as principais causas de intoxicação identificadas pelos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATs), ocupando a primeira posição entre os agentes causadores de intoxicação no país, à frente de tóxicos como raticidas e inseticidas, agrotóxicos, domissanitários, drogas ilícitas e alimentos impróprios para consumo<sup>11</sup>. Dados registrados no Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) apontam que entre 2000 e 2012 foram notificados mais de 300 mil casos de IM (aproximadamente 26.693 casos por ano) e destes, 1.102 (0,3% dos casos) evoluíram para o óbito<sup>12</sup>. Paula<sup>13</sup> observou um crescimento de 13,6% no número de hospitalizações em idosos por APM no país de 2004 para 2008, e Lieber e Ribeiro<sup>5</sup> observaram que a prevalência de EAM em crianças atendidas em serviços de emergência em São Paulo foi de 4,0%, sendo que 0,1% delas foram hospitalizadas por este motivo. Entre 1996 e 2005, Mota<sup>14</sup> observou no Brasil uma taxa de mortalidade por IM de 4,6 óbitos/10.000 registros, sendo 44,0% dos óbitos ocorridos na faixa etária de 20 a 39 anos.

Grande parte dos estudos nacionais sobre APM têm abordado a caracterização dos perfis de mortalidade e internações hospitalares, relacionando variáveis como faixa etária e sexo do paciente, circunstância da intoxicação e classe terapêutica envolvida. Porém, a maioria dos estudos publicados utiliza como fonte de dados os registros disponíveis no SINITOX e nos bancos de dados dos CIATs, o que torna os estudos focados em espaços regionalizados. Além disso, alguns

fatores colaboram para que estas informações tenham sua qualidade e quantidade comprometidas. A insuficiência do número de CIATs para cobrir toda a extensão territorial do país prejudica a regularidade da alimentação destes dados no SINITOX. Ainda o fato de a notificação ser espontânea, gera falta de padronização entre os dados de diferentes CIATs e o desconhecimento por este sistema das ocorrências atendidas diretamente na rede de serviço de saúde<sup>14</sup>. Diante disso, ganha importância a realização de estudos que utilizem como fonte de dados os sistemas de informação em saúde disponíveis como o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS), ambos de abrangência nacional, notificação compulsória e qualidade satisfatória.

Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi descrever e analisar a tendência de mortalidade e internações hospitalares por agravos provocados por medicamentos no Brasil, segundo sexo, região de residência e faixa etária, no período compreendido entre 2000 e 2014.

## **MÉTODOS**

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo ecológico de série temporal, sobre as taxas de mortalidade e internações hospitalares causadas por agravos provocados por medicamentos (APM) no Brasil durante o período de 2000 a 2014, segundo sexo, região de residência e faixa etária.

Os dados sobre mortalidade e internações hospitalares utilizados foram provenientes dos sistemas de informação em saúde SIM e SIH-SUS. Os dados sobre o número de habitantes, foram oriundos dos censos de 2000 e 2010, das projeções da população de 2013 e 2014, e das estimativas intercensitárias para os demais anos, disponibilizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Os óbitos e internações hospitalares considerados para o estudo foram aqueles que apresentaram como causa de morte/condição adjacente ao óbito ou diagnóstico primário de internação hospitalar os seguintes códigos da 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10): relacionados a reações adversas a medicamentos (RAM) - T88.6, T88.7 e Y40 aY57; e relacionados a intoxicação medicamentosa (IM): F11.0, F13.0, F15.0, F19.0, F55, T36 a T39, T40.2 a T40.4, T41 a T50, X40, X41, X43, X44,

X60, X61, X63, X64, X85, Y10, Y11, Y13 e Y14). Os códigos X42, X62 e Y12 foram suprimidos, para evitar a seleção de códigos que não permitam diferenciar as intoxicações causadas por medicamentos daquelas causadas por drogas lícitas e ilícitas. As circunstâncias de exposição para as IM estudadas foram obtidas através dos códigos X40 a X44 (circunstância acidental), X60 a X64 (auto-intoxicação), X85 (agressão) e Y10 a Y14 (circunstância não determinada).

A análise dos óbitos e hospitalizações por APM foi realizada segundo o sexo (feminino e masculino), a região de residência (Norte, Nordeste, Cento-Oeste, Sudeste e Sul do Brasil) e a faixa etária (0 a 4 anos, 5 a 19 anos, 20 a 59 anos e 60 anos ou mais). As taxas brutas de mortalidade/internação hospitalar foram calculadas dividindo-se o número de óbitos/internações hospitalares ocorridos na população de estudo pelo número de habitantes correspondente ao período. Como as taxas brutas são muito influenciadas pela estrutura etária e distribuição por sexo das populações de diferentes regiões e entre diferentes anos, as taxas calculadas foram padronizadas pelo método direto por sexo e faixa etária, utilizando-se como padrão a população mundial sugerida pela OMS<sup>15</sup>, para que não haja interferência na estimação de tendências e na comparação de dados.

A análise de tendência da série histórica foi realizada por regressão linear generalizada pelo método de Prais-Winsten, com correção para o efeito de autocorrelação de primeira ordem, utilizando-se o software Stata 13. A tendência de óbitos/internações hospitalares foi considerada estacionária quando  $p > 0,05$ ; declinante quando  $p < 0,05$  e coeficiente da regressão negativo; ou ascendente quando  $p < 0,05$  e coeficiente da regressão positivo. Para evitar rugosidades no polígono delineado nos gráficos, causadas pela variação aleatória na série temporal, foi utilizado o recurso de alisamento por médias móveis de ordem 3<sup>16</sup>.

## RESULTADOS

Entre os anos de 2000 e 2014, aproximadamente 0,1% dos óbitos e 0,4% das internações hospitalares ocorridas no Brasil tiveram como causa agravos provocados por medicamentos (APM). Em sua maioria, estes eventos estiveram relacionados a intoxicações medicamentosas (IM) (88,0% dos óbitos e 99,5% das hospitalizações), superando as ocorrências relacionadas a reações adversas a medicamentos (RAM). O coeficiente de mortalidade por APM praticamente dobrou durante o

período estudado, passando de 2,8 óbitos/1.000.000 hab. no ano de 2000 para 5,5 óbitos/1.000.000 hab. em 2014. O coeficiente de hospitalizações por APM sofreu um aumento de 1,6 vez, passando de 14,4 hospitalizações/100.000 hab. em 2000 para 23,8 hospitalizações/100.000 hab. em 2014.

As taxas médias de óbitos e internações hospitalares apresentaram-se maiores no sexo masculino durante o período estudado, tanto no Brasil (4,40 vs. 3,59 óbitos/1.000.000 hab. e 34,43 vs. 12,90 hospitalizações/100.000 hab.) quanto em suas regiões (em média, as taxas de óbito foram 1,3 vez maiores no sexo masculino e taxas de hospitalização, 2,6 vezes maiores). Somente a taxa média de óbito na região Centro-Oeste apresentou-se maior no sexo feminino (Tabela 1). As maiores taxas médias de óbito e internação hospitalar ocorreram nas regiões Centro-Oeste e Sul, respectivamente (5,27 óbitos/1.000.000 hab. e 41,10 hospitalizações/100.000 hab.), seguida das regiões Sul, Sudeste, Nordeste e Norte para óbitos; e Centro-Oeste, Sudeste, Nordeste e Norte para internações hospitalares, como mostra a Tabela 1.

Na análise segundo a faixa etária, foram utilizados os coeficientes médios brutos de óbitos e hospitalizações por APM no Brasil e em suas regiões. Os resultados mostraram que, tanto no Brasil quanto em suas regiões, as menores taxas de mortalidade ocorreram principalmente na faixa etária de 0 a 4 anos, e de internações hospitalares, na faixa etária de 60 anos ou mais. As maiores taxas de mortalidade foram encontradas na faixa etária de 60 anos ou mais (7,2 vezes maior do que a faixa etária de 0 a 4 anos) e de internação hospitalar, na faixa etária de 20 a 59 anos (4,1 vezes maior do que a faixa etária de 60 anos ou mais).

A análise dos códigos CID-10 relacionados aos APM estudados mostra como principal causa de óbito a auto-intoxicação por exposição intencional a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas (X64) (21,7%). Para hospitalizações, a principal causa encontrada foi a intoxicação aguda pelo uso de múltiplas drogas e outras substâncias psicoativas (F19) (68,1%). A análise das taxas observadas nas faixas etárias de maior expressão nos resultados, mostra como principais causas de óbito na faixa etária de 60 anos ou mais a intoxicação por exposição de intenção indeterminada a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não-especificadas (Y14) (16,0%); seguida pelos efeitos adversos de outras drogas e medicamentos e não especificados (Y57) (12,3%); e como terceira

principal causa a auto-intoxicação por exposição intencional a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas (X64) (11,1%). Para as internações hospitalares na faixa etária de 20 a 59 anos, as principais causas incluem a intoxicação aguda pelo uso de múltiplas drogas e outras substâncias psicoativas (F19) (74,9%); em segundo lugar a intoxicação por diuréticos e outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas (T50) (5,7%); e após esta a intoxicação por antibióticos sistêmicos (T36) (3,8%).

As principais causas de óbito por APM encontradas nas demais faixas etárias corresponderam a: intoxicação acidental por outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas (X44) em crianças de 0 a 4 anos (32,2%); e auto-intoxicação por exposição intencional a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas (X64) nas faixas etárias de 5 a 19 anos e 20 a 59 anos (28,8% e 24,0%, respectivamente). Para as internações hospitalares por APM, as principais causas incluíram: intoxicação por diuréticos e outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas (T50) em crianças de 0 a 4 anos (30,9%) e em idosos de 60 anos ou mais (21,0%); e intoxicação aguda pelo uso de múltiplas drogas e outras substâncias psicoativas (F19) na faixa etária de 5 a 19 anos (60,7%).

Na análise das causas segundo o sexo, os homens morreram principalmente devido a intoxicação aguda pelo uso de múltiplas drogas e outras substâncias psicoativas (F19), e as mulheres, devido a auto-intoxicação por exposição intencional a anticoncussivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos (X61) (19,5% e 20,2%, respectivamente). Nas internações hospitalares, ambos os sexos tiveram como principal causa a intoxicação aguda pelo uso de múltiplas drogas e outras substâncias psicoativas (F19) (79,6% dos homens e 37,4% das mulheres).

Na análise de tendência, tanto para óbitos quanto para internações hospitalares por APM no Brasil, as tendências apresentaram-se ascendentes, em ambos os sexos. A análise por regiões mostra a região Norte com tendência estacionária para óbitos e ascendente para hospitalizações; a região Nordeste com tendência estacionária para ambos os eventos; a região Centro-Oeste com tendência ascendente para óbitos e estacionária para hospitalizações; e as regiões Sudeste e Sul, com tendência ascendente para ambos os eventos. Foram observadas diferenças por sexo nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. As duas

últimas apresentaram tendência de mortalidade ascendente para o sexo masculino e estacionária para o sexo feminino, enquanto que a primeira apresentou tendência de hospitalizações ascendente para o sexo masculino e estacionária para o sexo feminino (Tabela 2).

Observa-se nas séries históricas das taxas de mortalidade e de hospitalizações por APM no Brasil durante o período estudado a predominância de ocorrências nas regiões do Centro-Sul, sempre muito próximas ou acima da média nacional. As regiões Norte e Nordeste mantiveram-se abaixo da média nacional para os dois eventos. A região Centro-Oeste apresentou as maiores médias para óbitos e a região Sul, para hospitalizações; a região Norte, apresentou as menores médias para os dois eventos (Figura 1).

A análise de tendência por faixa etária apresentou tendência de óbito por APM ascendente para maiores de 4 anos e declinante para menores de 5 anos durante o período estudado. Para hospitalizações, a tendência apresentou-se ascendente para a faixa etária de 20 a 59 anos e, assim como a tendência de óbitos, declinante para os menores de 5 anos (Tabela 3).

A análise de tendência realizada separadamente para IM e RAM apresentou tendências de óbito e de hospitalização ascendentes para IM durante o período estudado. Para RAM, as tendências apresentaram-se estacionárias para os dois eventos (Tabela 4).

## **DISCUSSÃO**

O estudo identificou aumento das taxas de óbito e hospitalização por agravos provocados por medicamentos (APM) no Brasil durante o período estudado, as quais apresentaram-se aproximadamente duas vezes maiores em 2014 quando comparadas ao ano de 2000, ano de início da análise. As proporções de óbitos e internações hospitalares por APM encontradas (0,1% e 0,4%, respectivamente) foram próximas às descritas em estudos anteriores realizados no Brasil e no mundo sobre a ocorrência de eventos relacionados a intoxicações medicamentosas (IM) ou a reações adversas a medicamentos (RAM). Porém, devem ser consideradas as diferenças metodológicas entre os estudos, especialmente quanto à terminologia considerada para o desfecho e quantos às unidades territoriais observadas.

Mota<sup>14</sup>, em seu estudo sobre mortalidade por IM no Brasil, encontrou uma proporção de óbitos de 0,04% entre 1996 e 2005, sendo esta 2,5 vezes menor do que a proporção encontrada neste estudo. Esta diferença pode ser explicada pelo fato de não ter sido considerado por Mota<sup>14</sup> os óbitos causados por RAM, e uma vez que a maioria dos casos de APM trata-se de IM, este resultado pode caracterizar a ocorrência de óbitos por IM ascendente ao longo do tempo no país. No âmbito internacional, meta-análises sobre hospitalizações por IM ou RAM apresentaram prevalências superiores ou semelhantes às encontradas nesta pesquisa.

A meta-análise realizada por Winterstein<sup>8</sup> apresentou prevalências de internações por problemas relacionados a medicamentos (PRM) variando entre 3,0% e 9,0% em estudos sobre o assunto no mundo, valores estes superiores ao identificado no presente estudo. Isso pode ser explicado pela diferença na definição do desfecho utilizado, uma vez que os PRM abrangem outras situações além de IM e RAM. Porém, outra meta-análise sobre hospitalizações, desta vez apenas por RAM<sup>17</sup>, identificou prevalências no mundo variando entre 0,2% e 41,3%, estando a proporção encontrada neste estudo dentro dos limites observados; e outra meta-análise mais recente sobre hospitalizações, também apenas por RAM<sup>18</sup>, apresentou prevalências variando entre 0,5% e 12,8% no mundo, com limite inferior discretamente maior do que a prevalência encontrada neste estudo. Nestes casos, deve ser lembrado que as RAM compreenderam uma pequena parte das internações por APM estudadas (apenas 0,5%). Assim, se fossem consideradas apenas as hospitalizações por RAM do estudo, a prevalência encontrada estaria abaixo do limite inferior da primeira meta-análise<sup>17</sup> e teria um valor ainda mais distante do limite inferior encontrado na última<sup>18</sup>.

A predominância de óbitos e hospitalizações causados por IM sobre os causados por RAM evidencia a característica evitável dos agravos no país. A IM ocorre quando há sobredosagem, em circunstâncias acidentais ou intencionais; enquanto que a RAM ocorre durante o uso das doses recomendadas, sendo portanto, não-evitável. Esta característica fica evidente quando são observadas as principais causas de óbitos e hospitalizações por APM encontradas. A maioria dos óbitos ocorreu por autointoxicação intencional e das internações, por intoxicação aguda por múltiplas drogas ou substâncias psicoativas. Esta observação é condizente com a encontrada por Mota<sup>14</sup>, onde a principal circunstância de óbito por IM encontrada no Brasil foi a tentativa de

suicídio (57,2%). Estudos sobre consumo de medicamentos indicam que o perfil epidemiológico brasileiro atual é caracterizado pela alta prevalência de doenças crônicas, muitas vezes concomitantes, o que leva ao uso de múltiplos medicamentos<sup>19</sup>. Esta pode ser uma das causas da ascensão de internações hospitalares por intoxicação por múltiplas substâncias no país.

Alguns autores afirmam que grande parte dos casos de RAM poderia ser evitada através da simples melhoria da qualidade das prescrições<sup>20,21</sup> ou da prevenção de problemas relacionados à adesão dos pacientes ao tratamento medicamentoso e prevenção da prática inapropriada de automedicação<sup>22</sup>. Neste contexto, a baixa prevalência de óbitos e hospitalizações por RAM encontrada neste estudo pode refletir uma melhoria no processo de prescrição, adesão ao tratamento e prevenção da automedicação inapropriada no Brasil, durante o período observado. Por outro lado, a elevada ocorrência de hospitalizações por intoxicação aguda por múltiplas substâncias pode indicar atenção insuficiente às interações medicamentosas. As interações podem ocorrer por descuido na administração dos medicamentos, porém, também podem ser decorrentes de falhas no momento da prescrição. Estes resultados também podem ser observados na análise de tendência realizada separadamente para IM e RAM, onde as tendências de óbitos e hospitalizações para IM apresentaram-se ascendentes e para RAM, estacionárias.

Na análise por sexo, os homens lideraram as ocorrências tanto para hospitalizações quanto para óbitos por APM. Este dado pode ser conflitante quando confrontado com estudos sobre consumo de medicamentos realizados no Brasil, os quais mostram maiores prevalências entre indivíduos do sexo feminino<sup>23-25</sup>. Porém, esta situação pode ser entendida através da observação das causas de hospitalizações e óbitos por APM encontradas.

Estudos apontam que aspectos socioculturais e biológicos favorecem o adoecimento de mulheres e que estas apresentam maior autocuidado e busca por serviços de saúde<sup>26</sup>. Este fato pode explicar a maior ocorrência de hospitalizações por APM em homens, pois a ausência de autocuidado e de busca por serviços de saúde pode levar a práticas não recomendáveis como automedicação com posologia e terapêutica inadequadas, podendo apresentar como consequência a intoxicação

aguda por múltiplas substâncias, principal causa de hospitalizações por APM encontrada neste estudo.

A maior ocorrência de óbitos no sexo masculino em controvérsia com o maior consumo de medicamentos por mulheres é explicada pela circunstância de óbitos mais encontrada – autointoxicação intencional. Bochner e Souza<sup>27</sup> afirmam que mulheres tentam mais contra a vida, enquanto os homens são mais bem sucedidos nas tentativas de suicídio. Este resultado está em consonância com o apresentado por Mota<sup>14</sup>, que observou maior prevalência de óbitos por IM em homens (53,9%) no seu estudo e com circunstância principalmente suicida (57,2%).

O maior número de óbitos e hospitalizações por APM e as tendências ascendentes encontradas nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste podem ser explicados através da observação da renda *per capita*, da organização dos serviços de saúde e da distribuições de locais de aquisição de medicamentos nas diferentes regiões do Brasil. Estudos de base populacional sobre utilização de medicamentos no país apontam um maior consumo entre os indivíduos de maior poder aquisitivo<sup>28</sup> e o rendimento domiciliar *per capita* divulgado pelo IBGE em 2016 mostra os 10 estados das regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, e mais o Distrito Federal, ocupando os 11 primeiros lugares na classificação decrescente de renda (IBGE, 2017). Bertoldi<sup>28</sup>, em seu estudo sobre utilização de medicamentos no Brasil, concluiu que há uma grande variabilidade nas prevalências de consumo entre as regiões do país. Os resultados apontam que as regiões mais desfavorecidas apresentam as menores prevalências devido especialmente à maior dependência e ineficiência do sistema público para acesso aos medicamentos, além do provável menor número de locais para aquisição dos medicamentos no setor privado<sup>28</sup>.

Na análise dos eventos por faixa etária, foram observadas maiores taxas de óbitos por APM em indivíduos com mais de 59 anos. Diferentes estudos sobre consumo de medicamentos realizados no Brasil encontraram associação positiva entre o maior consumo e a idade elevada<sup>19</sup>, o aumento da prevalência de doenças crônicas com a idade demanda maior utilização de medicamentos. Além disso, pessoas de idade avançada são mais sensíveis a efeitos adversos, interações medicamentosas e toxicidade. Assim, a prática polifarmácia associada à maior suscetibilidade dos idosos à episódios de toxicidade favorece a ocorrência elevada de APM nesta faixa etária.

As maiores taxas de hospitalização por APM foram encontradas na faixa etária de 20 a 59 anos, tendo como principal causa a intoxicação aguda por múltiplas drogas ou substância psicoativas. Um dos motivos pode ser o fato de que este grupo etário é passível de experimentar o aumento dos tratamentos medicamentosos contínuos de doenças crônicas, característicos da transição epidemiológica vivenciada no país. É interessante observar ainda que a maior causa de óbitos encontrada nesta faixa etária foi autointoxicação intencional (24,0%), o que pode sugerir um número significativo de tentativas de suicídio por IM nesta população. Este dado também foi encontrado por Mota<sup>14</sup> em seu estudo, o qual apontou maior taxa de óbitos por IM na faixa etária de 20 a 59 anos, tendo como principal circunstância de intoxicação o suicídio. Em separado da autointoxicação intencional, o uso irracional de medicamentos parece ter a considerável probabilidade de ser a causa do elevado número de hospitalizações encontrado nesta faixa etária. Este fato pode ocorrer devido principalmente a fatores como a necessidade de aprimoramento da regulação da publicidade de medicamentos no país, a facilidade da aquisição sem prescrição médica, a escassez de iniciativas de desenvolvimento da atenção farmacêutica, e especialmente o padrão de consumo de medicamentos pela população, caracterizado pela automedicação inapropriada, polifarmácia e uso indevido e indiscriminado de medicamentos<sup>14</sup>.

A análise de tendência por faixas etárias apresentou tendência de óbito e hospitalizações por APM declinantes para menores de 5 anos. Estudos sobre IM em crianças menores de 5 anos apontam vulnerabilidade desta faixa etária relacionada a condições inerentes ao desenvolvimento infantil, como a curiosidade e exploração de ambientes utilizando todos os sentidos, na maioria das vezes levando à boca os objetos que encontram pelo caminho<sup>30</sup>, o que seria a causa do elevado número de intoxicações acidentais observados nesta faixa etária. O maior cuidado dos responsáveis pela criança quanto ao local de armazenamento de medicamentos no domicílio, de modo a evitar o acesso dela e, por consequência, evitar a intoxicação acidental que é característica desta faixa etária, pode ser uma das causas do declínio de óbitos e hospitalizações por APM observado em menores de 5 anos.

Devido à incerteza da eficácia e segurança dos medicamentos disponíveis para crianças e à carência de formulações apropriadas para esta faixa etária, a OMS lançou em 2007 a campanha “*Make Medicines*

*Child Size*” e publicou a Primeira Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças, objetivando a melhoria da disponibilidade e do acesso a medicamentos seguros e apropriados para crianças<sup>31</sup>. Desde então, medidas regulatórias e de incentivo ao desenvolvimento destes medicamentos têm ocorrido em diferentes países. A melhoria do desenvolvimento de medicamentos específicos para crianças também pode ser uma das causas da tendência declinante de óbitos e hospitalizações por APM nesta faixa etária.

A tendência de óbitos por APM apresentou-se ascendente para maiores de 4 anos. Esta observação pode ser decorrente do fato de que esta população não está mais sujeita às circunstâncias acidentais observadas para crianças menores de 5 anos e sim às circunstâncias de autointoxicação intencional e intoxicação por múltiplas drogas, como foi observado no estudo. Estas circunstâncias são geralmente de evolução mais grave do que as ocorrências de ingestão involuntária características dos primeiros anos de vida. Ainda segundo Bertoldi<sup>28</sup>, há um crescimento gradual da utilização de medicamentos à medida que aumenta a idade e os percentuais de tratamento de doenças crônicas. Isso pode tornar estes grupos etários mais suscetíveis à ocorrência de APM.

A tendência de hospitalizações por APM apresentou-se ascendente para indivíduos de 20 a 59 anos, em consonância com os maiores coeficientes de hospitalizações encontrados para esta faixa etária no estudo. Aqui valem as mesmas observações relacionadas à característica de tratamentos medicamentosos contínuos nesta faixa, por advento do aumento de doenças crônicas vivenciado no país; e também o fato de que este grupo é o mais acometido por casos de tentativa de suicídio por IM, sendo esta a principal causa de óbitos por APM observada nesta faixa etária.

As limitações encontradas foram relacionadas principalmente às fontes de dados e à escassez de resultados anteriores que fossem comparáveis aos observados no estudo. O não conhecimento das taxas de admissões hospitalares nos estabelecimentos de saúde privados, não abrangidos pelo SIH-SUS, pode levar à subestimação da verdadeira magnitude das taxas de hospitalização por APM. O mau preenchimento das declarações de óbito (DO) e autorizações de internação hospitalar (AIH), especialmente nos campos relacionados à causa de morte/internação, também pode subestimar os resultados encontrados. Uma das maiores

limitações da utilização de dados secundários encontra-se no fato de que o pesquisador não tem controle sobre os possíveis erros de digitação ou registro. Além disso, há pouca quantidade de estudos prévios sobre o tema que tenham utilizado o SIM e o SIH-SUS, impedindo a comparação entre os resultados obtidos ao longo do tempo.

Os APM constituem uma importante causa de mortalidade e admissão hospitalar no Brasil, especialmente quando verificada a característica evitável da ocorrência destes eventos. A análise descritiva robusta das ocorrências no país é importante para caracterizar a distribuição destes eventos ao longo do tempo e promover o uso dos dados disponíveis nos sistemas de informação em saúde nacionais, promovendo concomitantemente a melhoria da qualidade destes dados e a conscientização da importância do monitoramento das ocorrências para o planejamento de medidas de controle e prevenção de novos casos. A descrição dos eventos também pretende cumprir a função de servir de subsídio para a iniciativa de realização de estudos analíticos sobre o tema.

## REFERÊNCIAS

1. Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Cad Saúde Pública*. 2009; 25 (3): S360-S372.
2. World Health Organization (WHO). The Safety of Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reaction – why health professionals need to take action [online]. WHO: Geneve, 2008. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2992e/12.html#Jh2992e.12>>. Acesso em: 07 mar. 2016.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacovigilância: glossário. 2009. Disponível em: <<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/ix>>. Acesso em: 07 mar. 2016.
4. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. Data sources on drug safety evaluation: A review of recent published meta-analyses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012; 21(1):21-33.

5. Lieber NSR, Ribeiro E. Reações adversas a medicamentos levando crianças a atendimento na emergência hospitalar. *Rev Bras Epidemiol.* 2012; 15 (2): 265-274.
6. Otero MJ, Dominguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: uma patologia emergente. *Farm Hosp.* 2000; 24(4): 258-266.
7. Classen DC. Medical safety: moving from illusion to reality. *JAMA.* 2003; 289: 1154-1156.
8. Winterstein AG, Sauer BD, Hepler CD, Poole C. Preventable drug related hospital admission. *Ann Pharmacother.* 2002; 36:1238-1248.
9. Richardson R, Charters T, King N, Harper S. Trends in Educational Inequalities in Drug Poisoning Mortality: United States, 1994-2010. *Am J Public Health.* 2015; 105(9): 1859-1865.
10. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clinical Toxicology.* 2015; 53(10): 962-1147.
11. Corrêa AD, Caminha JR, Souza CAM, Alves LA. Uma abordagem sobre o uso de medicamentos nos livros didáticos de biologia como estratégia de promoção de saúde. *Ciêns Saúde Colet.* 2013; 18(10): 3071-3081.
12. Sistema Nacional de Informações Toxicológicas (SINITOX). Registro de intoxicações no Brasil, 2012. Disponível em: <[http://sinitox.iciet.fiocruz.br/sites/sinitox.iciet.fiocruz.br/files//Tabela%203\\_2012.pdf](http://sinitox.iciet.fiocruz.br/sites/sinitox.iciet.fiocruz.br/files//Tabela%203_2012.pdf)>. Acesso em: 04 jan. 2016.
13. Paula TC, Bochner R, Montilla DER. Análise clínica e epidemiológica das internações hospitalares de idosos decorrentes de intoxicações e efeitos adversos de medicamentos, Brasil, de 2004 a 2008. *Rev Bras Epidemiol.* 2012; 15 (4): 828-844.

14. Mota DM, Melo JRR, Freitas DRC, Machado M. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década. *Ciênc Saúde Colet*. 2012; 17(1): 61-70.
15. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. WHO. 2001.
16. Gaynor PE, Kirkpatrick RC. Introduction to time-series modeling and forecasting in business and economics. New York: McGraw-Hill, 1994.
17. Beijer HJ, Blaey CJ. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002; 24 (2): 46-54.
18. Bouvy JC, Bruin MC, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015; 38 (5): 437-453.
19. Ramos LR, Tavares NUL, Bertoldi AD, Farias MR, Oliveira MA, Luiza VL *et al*. Polifarmácia e polimorbidade em idosos no Brasil: um desafio em saúde pública. *Rev Saúde Pública*. 2016; 50 (supl 2): 9s.
20. Juurlink DN, Mandani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*. 2006; 289 (13): 1652-1658.
21. Van der Hooft MH, Sturkenboom MC, Van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BHCH. Adverse drug reaction-related hospitalizations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf*. 2006; 29: 161-168.
22. Queneau, P, Bannwath B, Carpentier F, Guliana JM, Bouget J, Trombert B *et al*. Emergence department visits caused by adverse drug events. *Drug Saf*. 2007; 30(1): 81-88.
23. Costa KS, Barros MBA, Francisco PMSB, César CLG, Goldbaum M, Carandina L. Utilização de medicamentos e

fatores associados: um estudo de base populacional no município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2011; 27 (4): 649-658.

24. Francisco PMSB, Bastos TF, Costa KS, Prado MAMB, Barros MBA. The use of medication and associated factors among adults living in Campinas, São Paulo, Brazil: differences between men and women. *Ciêns Saúde Colet*. 2014; 19 (12): 4909-4921.
25. Galvão TF, Silva MT, Gross R, Pereira MG. Medication use in adults living in Brasília, Brazil: a cross-sectional, population-based study. *Pharmacol Epidemiol Drug Saf*. 2014; 23 (5): 507-5014.
26. Tavares NUL, Costa KS, Mengue SS, Vieira MLFP, Malta DC, Silva JB. Uso de medicamentos para tratamento de doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015; 24 (2): 315-323.
27. Bochner R, Souza VMFA. Panorama das intoxicações e envenenamentos registrados no Brasil pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX). *Revista Racine*. 2008; 106(5): 44-58.
28. Bertoldi AD, Pizzol TS, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VL, Tavares NUL, *et al*. Perfil sociodemográfico dos usuários de medicamentos no Brasil: resultados da PNAUM 2014. *Rev Saúde Pública*. 2016; 50 (supl 2): 5s.
29. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). IBGE divulga o rendimento domiciliar *per capita* 2016. Disponível em: <  
[ftp://ftp.ibge.gov.br/Trabalho\\_e\\_Rendimento/Pesquisa\\_Nacional\\_por\\_Amostra\\_de\\_Domicilios\\_continua/Renda\\_domiciliar\\_per\\_capita/Renda\\_domiciliar\\_per\\_capita\\_2016.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Trabalho_e_Rendimento/Pesquisa_Nacional_por_Amostra_de_Domicilios_continua/Renda_domiciliar_per_capita/Renda_domiciliar_per_capita_2016.pdf)>. Acesso em: 23 abr. 2017.
30. Domingos SM, Borghesan NBA, Merino MFGL, Higarashi IH. Internações por intoxicação de crianças de zero a 14 anos em

hospital de ensino no Sul do Brasil, 2006-2011. *Epidemiol Serv Saúde*. 2016; 25 (2): 343-350.

31. World Health Organization (WHO). Promoting safety of medicines for children [online]. WHO: Geneve, 2007.  
Disponível em:  
<[http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion\\_safe\\_med\\_childrens.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf?ua=1)>. Acesso em: 11 jun. 2017.

Tabela 1 - Coeficientes médios de mortalidade (por 1 milhão de hab.) e hospitalizações (por 100 mil hab.) por agravos provocados por medicamentos (APM), segundo sexo, Brasil e regiões, 2000-2014.

<b>Óbitos</b>						
<b>Sexo</b>	<b>Brasil</b>	<b>Norte</b>	<b>Nordeste</b>	<b>Centro-Oeste</b>	<b>Sudeste</b>	<b>Sul</b>
Masculino	4,40	3,10	4,04	5,08	4,32	5,54
Feminino	3,59	2,09	2,63	5,49	3,73	4,68
Ambos	3,98	2,60	3,31	5,27	4,01	5,10
<b>Hospitalizações</b>						
<b>Sexo</b>	<b>Brasil</b>	<b>Norte</b>	<b>Nordeste</b>	<b>Centro-Oeste</b>	<b>Sudeste</b>	<b>Sul</b>
Masculino	34,43	6,92	22,50	40,40	35,95	63,55
Feminino	12,90	3,87	7,15	16,69	15,56	19,15
Ambos	23,46	5,41	14,61	28,32	25,52	41,10

\*Fonte: SIM, SIH-SUS, IBGE.

Tabela 2 - Total de óbitos e hospitalizações, coeficiente de regressão e tendência de mortalidade e hospitalizações por agravos provocados por medicamentos (APM), segundo o sexo, Brasil e regiões, 2000-2014. (continua)

<b>Brasil</b>						
<b>Sexo</b>	<b>Óbitos</b>	<b>Coeficiente</b>	<b>IC<sub>95%</sub> Inferior</b>	<b>IC<sub>95%</sub> Superior</b>	<b>p</b>	<b>Tendência</b>
Masculino	5.907	0,25	0,16	0,35	<0,001	Ascendente
Feminino	5.111	0,14	0,10	0,17	<0,001	Ascendente
Ambos	11.018	0,20	0,14	0,25	<0,001	Ascendente
<b>Hospitalizações</b>						
Masculino	485.830	0,62	0,07	2,76	0,041	Ascendente
Feminino	185.704	0,22	0,02	0,42	0,032	Ascendente
Ambos	671.534	0,81	0,05	1,56	0,038	Ascendente
<b>Região Norte</b>						
<b>Sexo</b>	<b>Óbitos</b>	<b>Coeficiente</b>	<b>IC<sub>95%</sub> Inferior</b>	<b>IC<sub>95%</sub> Superior</b>	<b>p</b>	<b>Tendência</b>
Masculino	313	0,05	-0,09	0,19	0,448	Estacionária
Feminino	213	-0,01	-0,10	0,07	0,827	Estacionária
Ambos	526	0,01	-0,10	0,12	0,808	Estacionária
<b>Hospitalizações</b>						
Masculino	7.861	0,63	0,22	1,04	0,005	Ascendente
Feminino	4.315	0,17	-0,00	0,34	0,055	Estacionária
Ambos	12.167	0,39	0,10	0,68	0,012	Ascendente
<b>Região Nordeste</b>						
<b>Sexo</b>	<b>Óbitos</b>	<b>Coeficiente</b>	<b>IC<sub>95%</sub> Inferior</b>	<b>IC<sub>95%</sub> Superior</b>	<b>p</b>	<b>Tendência</b>
Masculino	1.421	0,10	0,01	0,18	0,023	Ascendente
Feminino	1.002	0,00	-0,05	0,05	0,972	Estacionária
Ambos	2.423	0,04	-0,02	0,11	0,142	Estacionária
<b>Hospitalizações</b>						
Masculino	84.355	0,78	-0,56	2,09	0,232	Estacionária
Feminino	28.337	0,00	-0,27	0,27	0,994	Estacionária
Ambos	112.692	0,37	-0,39	1,14	0,313	Estacionária
<b>Região Centro-Oeste</b>						
<b>Sexo</b>	<b>Óbitos</b>	<b>Coeficiente</b>	<b>IC<sub>95%</sub> Inferior</b>	<b>IC<sub>95%</sub> Superior</b>	<b>p</b>	<b>Tendência</b>
Masculino	502	0,37	0,23	0,50	<0,001	Ascendente
Feminino	537	0,18	-0,01	0,38	0,057	Estacionária
Ambos	1.039	0,27	0,11	0,43	0,003	Ascendente
<b>Hospitalizações</b>						
Masculino	42.076	1,37	-0,03	3,07	0,106	Estacionária
Feminino	16.827	-0,05	-0,26	0,15	0,577	Estacionária
Ambos	58.903	0,64	-0,30	1,58	0,166	Estacionária

Tabela 2 - Total de óbitos e hospitalizações, coeficiente de regressão e tendência de mortalidade e hospitalizações por agravos provocados por medicamentos (APM), segundo o sexo, Brasil e regiões, 2000-2014. (conclusão)

<b>Região Sudeste</b>						
<b>Sexo</b>	<b>Óbitos</b>	<b>Coeficiente</b>	<b>IC<sub>95%</sub> Inferior</b>	<b>IC<sub>95%</sub> Superior</b>	<b>p</b>	<b>Tendência</b>
Masculino	2.540	0,34	0,22	0,46	<0,001	Ascendente
Feminino	2.357	0,20	0,15	0,24	<0,001	Ascendente
Ambos	4.897	0,27	0,20	0,35	<0,001	Ascendente
<b>Hospitalizações</b>						
Masculino	217.821	1,46	0,54	2,38	0,005	Ascendente
Feminino	96.026	0,29	0,19	0,39	<0,001	Ascendente
Ambos	313.847	0,89	0,45	1,33	0,001	Ascendente
<b>Região Sul</b>						
<b>Sexo</b>	<b>Óbitos</b>	<b>Coeficiente</b>	<b>IC<sub>95%</sub> Inferior</b>	<b>IC<sub>95%</sub> Superior</b>	<b>p</b>	<b>Tendência</b>
Masculino	1.131	0,37	0,23	0,51	<0,001	Ascendente
Feminino	1.002	0,27	0,22	0,32	<0,001	Ascendente
Ambos	2.113	0,32	0,26	0,38	<0,001	Ascendente
<b>Hospitalizações</b>						
Masculino	133.717	3,70	1,00	6,41	0,011	Ascendente
Feminino	40.199	0,70	0,09	1,30	0,028	Ascendente
Ambos	173.916	2,18	0,55	3,80	0,013	Ascendente

\*Fonte: SIM, SIH-SUS, IBGE.

Tabela 3 - Total de óbitos e hospitalizações, coeficiente de regressão e tendência de mortalidade e hospitalizações por agravos provocados por medicamentos (APM), segundo a faixa etária, Brasil, 2000-2014.

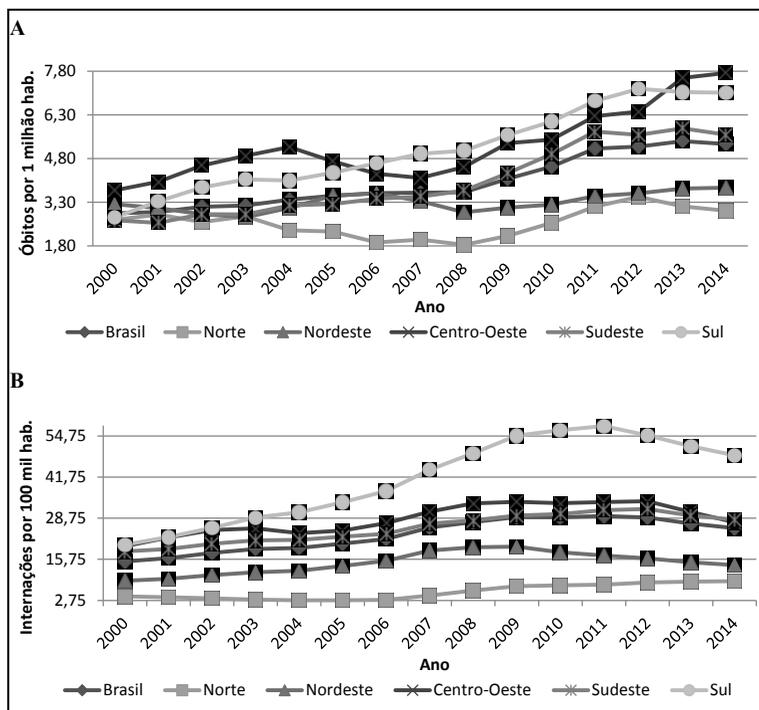
Faixa etária	Óbitos	Coeficiente	IC (95%)		p	Tendência
			Inferior	Superior		
0 a 4 anos	230	-0,03	-0,06	-0,01	0,012	Declinante
5 a 19 anos	889	0,03	0,01	0,06	0,016	Ascendente
20 a 59 anos	8.012	0,32	0,24	0,40	<0,001	Ascendente
60 anos ou mais	1.887	0,18	0,07	0,28	0,003	Ascendente
<b>Hospitalizações</b>						
0 a 4 anos	22.939	-0,26	-0,44	-0,08	0,007	Declinante
5 a 19 anos	104.059	0,19	-0,25	0,64	0,369	Estacionária
20 a 59 anos	522.355	1,48	0,27	2,69	0,020	Ascendente
60 anos ou mais	22.181	-0,14	-0,27	0,00	0,052	Estacionária

\*Fonte: SIM, SIH-SUS, IBGE.

Tabela 4 - Total de óbitos e hospitalizações, coeficiente de regressão e tendência de mortalidade e hospitalizações por agravos provocados por medicamentos (APM), classificados em intoxicações medicamentosas (IM) e reações adversas a medicamentos (RAM), Brasil, 2000-2014.

	Óbitos	Coeficiente	IC (95%)		p	Tendência
			Inferior	Superior		
IM	9.700	0,41	0,31	0,51	<0,001	Ascendente
RAM	1.318	-0,02	-0,04	0,01	0,144	Estacionária
Ambos	11.018	0,20	0,14	0,25	<0,001	Ascendente
<b>Hospitalizações</b>						
IM	668.108	1,66	0,19	3,13	0,029	Ascendente
RAM	3.426	-0,04	-0,10	0,02	0,142	Estacionária
Ambos	671.534	0,81	0,05	1,56	0,038	Ascendente

\*Fonte: SIM, SIH-SUS, IBGE.



\*Fonte: SIM, SIH-SUS, IBGE.

Figura 1 - Série histórica das taxas de mortalidade (A) e hospitalizações (B) por agravos provocados por medicamentos (APM), Brasil e regiões, 2000-2014.