Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2014;35(4):519-532
ISSN 1808-4532

Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais

Thais Teles de Souza[1,*]; Rangel Ray Godoy[1]; Inajara Rotta[1]; Roberto Pontarolo[2]; Fernando Fernandez-Llimos[3]; Cassyano Januário Correr[2]

[1] Universidade Federal do Paraná, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Curitiba - Paraná, Brasil.
[2] Universidade Federal do Paraná, Departamento de Farmácia, Curitiba - Paraná, Brasil.
[3] Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia, Departamento de Farmácia Social, Lisboa, Portugal.

RESUMO

Este estudo avaliou a morbimortalidade relacionada a medicamentos no Brasil, sua prevalência, grupos farmacológicos e fatores de risco. Foi realizada uma revisão sistemática de estudos observacionais publicados até agosto de 2012, sem restrição de data de início, nas bases de dados Medline, Lilacs, Scielo, Embase, IPA, *Science Direct*, Scopus e *Web of Science.* Foram selecionados estudos nacionais avaliando a ocorrência de qualquer tipo de dano ocasionado por medicamento. Foram incluídos 45 estudos. A maior prevalência de evento adverso a medicamento foi observada em hospitais, em adultos e idosos, variando de 15,6% a 34,1%. Nas creches, 19,9% das crianças sofreram alguma reação adversa. Em serviços de emergência, 25% dos adultos ou idosos sofreram dano relacionado à falha terapêutica. Medicamentos atuantes no sistema nervoso central foi o principal grupo farmacológico envolvido. Os principais fatores de risco foram idade, presença de comorbidades e uso de > 5 medicamentos. Os resultados encontrados são alarmantes e demonstram a necessidade da avaliação e estratificação de risco populacional, ações preventivas e de intervenção precoce que possam reduzir o impacto da morbimortalidade relacionada a medicamentos no Brasil.

Palavras-Chave: Efeitos adversos. Reações adversas a medicamentos. Toxicidade de medicamentos. Uso de medicamentos. Revisão sistemática.

Autor correspondente: Thais Teles de Souza, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba - Paraná, Brasil. E-mail: thaisteles3@gmail.com

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, vários estudos demonstraram que a morbimortalidade relacionada a medicamentos tornou-se um relevante problema de saúde pública (Santos & Coelho, 2004; Mendes, *et al*., 2005; Cano & Rozenfeld, 2009). Dessa forma, as questões de segurança do paciente no uso de medicamentos têm assumido destaque expressivo nas ações de melhoria de qualidade dos serviços de saúde em vários países, objetivando o alcance de resultados terapêuticos ótimos e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes (Alves, *et al*., 2012; Lieber & Ribeiro, 2012).

No Brasil, muitos estudos têm demonstrado a alta frequência de problemas de saúde cuja origem está relacionada ao uso de medicamentos, sendo os mais comuns relacionados à automedicação, cumprimento inadequado do tratamento, reações adversas, intoxicações por medicamentos, interações medicamentosas, falhas terapêuticas e erros de medicação (Reis & Cassiani, 2011; Lieber & Ribeiro, 2012; Andreazza, *et al*., 2011; Varallo, *et al*., 2011; Medeiros-Netto, *et al*., 2005; Noblat, *et al*., 2011; Mota, *et al*., 2012). Todo o conjunto de problemas referentes ao uso de medicamentos sejam eles relativos a falhas na indicação, adesão, efetividade ou segurança da medicação, e a morbidade e mortalidade relacionadas a eles produzem um alto impacto, no âmbito clínico, humanístico e econômico, sobre a população (Andreazza, *et al*., 2011; Silva, *et al*., 2011; Lieber & Ribeiro, 2012; Mota, *et al*., 2012).

A elevada incidência de morbimortalidade relacionada a medicamentos pode ser prevenida ou amenizada por uma reorganização da forma como os medicamentos são gerenciados pelos serviços de saúde (Correr, *et al*., 2011; Cheng, *et al*., 2013). Um novo enfoque por parte da assistência farmacêutica e equipe de saúde, mais voltado para a gestão clínica da farmacoterapia e dos desfechos em saúde, se faz necessário para o alcance efetivo do uso racional dos medicamentos (Correr, *et al*., 2011; Cheng, *et al*., 2013). Para tanto, torna-se necessário diagnosticar a situação e conhecer a verdadeira

magnitude do problema, identificando o tipo de dano, a prevalência do dano, as consequências para o paciente, as características do paciente, os fatores contribuintes e atenuantes, as consequências organizacionais e as ações de melhoria necessárias para redução do risco (World Health Organization, 2009).

Apesar da segurança do paciente relacionada aos medicamentos ser tema central de centenas de estudos publicados na literatura científica, a estimativa de valores de prevalência e incidência dos danos ocasionados por medicamentos continua sendo um desafio, dada a grande quantidade de informação publicada, grande variabilidade de qualidade metodológica dos estudos e resultados muitas vezes discrepantes (Kvasz, *et al*., 2000). Tornando-se evidente a necessidade de revisões sistemáticas que avaliem a morbidade e mortalidade relacionadas ao uso de medicamentos.

Atualmente existem na literatura científica revisões sistemáticas avaliando os danos ocasionados por medicamentos (Lazarou, *et al*., 1998; Canas & Del Castillo, 2007; Atiqi, *et al*., 2009; Hakkarainen, *et al*., 2012; Miguel, *et al*., 2012; Smyth, *et al*., 2012; Vlayen, *et al*., 2012), entretanto a dificuldade em estimar valores de prevalência e incidência próximos da realidade persiste. Isso ocorre devido a grande heterogeneidade metodológica entre os estudos, a qual tem origem na diversidade de métodos de determinação utilizados, subpopulações estudadas e nas definições e classificações terminológicas adotadas (Kvasz, *et al*., 2000; Pintor-Marmol, *et al*., 2012).

Além disso, não existem revisões sistemáticas avaliando a morbimortalidade relacionada a medicamentos no Brasil que considerem todos os tipos de danos causados por medicamentos. As revisões encontradas na literatura científica (Santos & Coelho, 2004; Mendes, *et al*., 2005; Cano & Rozenfeld, 2009) avaliam apenas uma parcela do universo que compõe o tema em questão, e se restringem a pontos específicos de atenção à saúde ou a grupos específicos de pacientes, impossibilitando uma categorização global do impacto negativo dos medicamentos na população brasileira.

Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi avaliar a morbimortalidade relacionada a medicamentos no Brasil, analisando a prevalência, as causas, os grupos farmacológicos envolvidos e os fatores de risco populacionais que condicionam o surgimento dos danos ocasionados por medicamentos.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática sobre a prevalência de morbidade e mortalidade relacionadas ao uso de medicamentos e de riscos associados, baseando-se nas recomendações da Colaboração Cochrane (Higgins & Green, 2011) e da declaração PRISMA (Urrutia & Bonfill, 2010).

A busca foi conduzida nas bases de dados Pubmed, Lilacs, Scielo, Embase, *International Pharmaceutical Abstracts*, *Science Direct*, Scopus e *Web of Science* para o período até agosto de 2012, sem restrição de data de início. Para localização dos estudos, foram utilizados os descritores: *case-control, case-comparison, case-compeer, case-referrent, case-base, retrospective, cohort, concurrent, longitudinal, cross-sectional, cross sectional, transversal, observational, prevalence, incidence, adverse events, drug events, adverse effects, drug effects, adverse reactions, drug reactions, side effect, iatrogenic, medication risk, drug safety, medication safety, pharmacovigilance, medication errors, inappropriate prescribing, inappropriate medications, inappropriate drug, treatment failure, therapeutic failure, therapy failure, ineffective prescribing, ineffective treatment, ineffective therapeutic, ineffective therapy, ineffectiveness, underprescribing, overprescribing, under prescribing, over prescribing, under prescription, over prescription, underdosing, non adherence, non compliance, poor adherence, poor compliance, tolerability, intoxication, poisoning, overdose, drug interactions, medication problems, drug problems, therapeutic problems, treatment problems, therapy problems, drug induced, drug related, therapy related, medication related, medicine related*. Os descritores foram adaptados para cada base de dados e combinados através de algarismos booleanos (OR, AND e NOT).

Dois revisores independentes (TTS e RRG) procederam com o processo de seleção dos estudos, analisando títulos, resumos e, posteriormente analisaram os artigos na íntegra, para os critérios de elegibilidade estabelecidos. Os estudos foram incluídos por consenso entre os dois revisores, com a participação de um terceiro revisor (CJC) nos casos necessários. Na primeira fase da seleção, foram considerados potencialmente elegíveis todos os estudos observacionais do tipo transversal, coorte ou caso-controle, publicados no Brasil ou exterior, em português, espanhol, inglês, italiano e francês, que avaliassem a ocorrência de morbimortalidade relacionada a medicamentos. Para tanto, foram triados e incluídos os estudos observacionais avaliando a ocorrência de danos relacionados ao uso de medicamentos, sob os conceitos de eventos adversos a medicamentos (EAM), problemas relacionados a medicamentos (PRM) e resultados negativos associados a medicamentos (RNM), e os componentes considerados como parte de suas definições, incluindo: reação adversa a medicamentos (RAM), overdoses/intoxicações não intencionais por medicamentos (OV), erros de medicação (EM), interações medicamentosas (IM), medicamentos inapropriados (MI), medicamentos desnecessários (MD), omissão de tratamento (OT), redução brusca de dose/interrupção do tratamento (RD), não adesão ao tratamento (NA) e falha terapêutica/inefetividade (FT). Foi considerado dano relacionado ao uso de medicamentos qualquer injúria, decorrente do uso de medicamentos ou da falta de uso de medicamentos clinicamente necessários, que resulte no surgimento de um novo problema de saúde no paciente ou no agravamento de um problema de saúde já existente (World Health Organization, 2009).

Foram excluídos estudos sobre medicamentos específicos, eventos adversos específicos ou condições de saúde específicas, visto que o objetivo não era avaliar a ocorrência de dano ocasionado por um medicamento específico ou por uma condição de saúde específica e sim avaliar os danos ocasionados por todos os tipos de medicamentos. Também foram excluídos estudos sobre avaliação de risco sem a ocorrência de dano, estudos sobre dano intencional (overdose intencional), estudos de comparação de métodos de detecção, estudos comparativos pré e pós-implantação de um sistema ou serviço, e publicações em anais de eventos científicos.

Após triagem e inclusão dos estudos, aqueles realizados no Brasil foram identificados e constituíram a amostra de estudos em análise neste artigo. Os dados de cada estudo incluído foram extraídos por meio de formulário pré-elaborado que incluiu variáveis correspondentes às características do estudo (desenho do estudo, desfecho avaliado, local de realização, forma de coleta, período de coleta dos dados e número de pacientes envolvidos) e variáveis referentes aos pacientes (média de idade ± desvio padrão, faixa etária e gênero). Foram extraídos ainda a prevalência dos danos relacionados a medicamentos na população em estudo, consequências (hospitalizações e morte), grupos farmacológicos envolvidos e fatores de risco populacionais que condicionam o surgimento dos eventos. Adicionalmente, foram coletadas as definições consideradas pelos autores para cada tipo de dano e os componentes considerados como parte de suas definições. O objetivo dessa abordagem foi identificar, além da prevalência dos danos causados por medicamentos, a prevalência dos componentes considerados por definição pelos autores dos estudos incluídos. Os resultados de prevalência foram obtidos dos estudos transversais e os demais dados foram obtidos de todos os tipos de estudos (transversais, coorte e caso-controle).

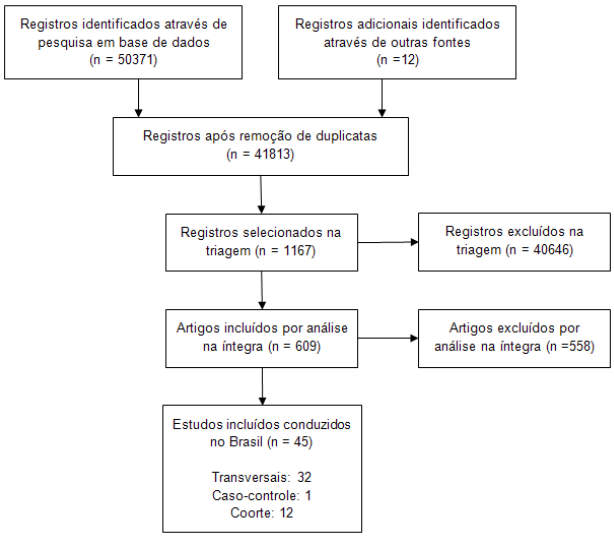
Devido à heterogeneidade metodológica dos estudos, conforme já apontada por outros autores (Kvasz, *et al*., 2000; Miguel, *et al*., 2012; Pintor-Marmol, *et al*., 2012), e o número restrito de publicações de origem nacional, optou-se pela não realização de meta-análise dos dados extraídos. Os resultados de prevalência e fatores de risco populacionais foram apresentados de forma descritiva agrupando-se por tipo de dano associado a medicamentos, local e faixa etária. Adicionalmente, foi calculada ainda a média ponderada da porcentagem de danos associados a medicamentos conforme o grupo farmacológico envolvido de acordo com a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*).

RESULTADOS

Seleção dos estudos

Foram identificados inicialmente 50371 registros nas bases de dados. A Figura 1 representa o processo de seleção dos estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos 609 artigos (573 estudos). Destes, 47 artigos eram nacionais e alguns artigos eram partes diferentes do mesmo estudo. Assim, estes artigos foram agrupados, resultando na amostra final de 45 estudos (32 transversais, 1 caso-controle e 12 coortes).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão.



Características dos estudos incluídos

Os estudos incluídos totalizam uma população de 11.628.850 pacientes, 56,6% do gênero masculino. No que diz respeito à faixa etária, cinco estudos incluíram idosos (> 60 anos), 13 adultos e idosos, um estudo incluiu adolescentes, 11 incluíram crianças e 15 não restringiram a população por faixa etária (Tabela 1). Dezenove dos estudos incluídos forneceram a média de idade dos pacientes envolvidos, totalizando uma população de 1.908.040 pacientes, com média ponderada de idade de 38,0 ± 15,2 anos.

Vinte estudos foram realizados em hospitais, dez em bases de dados, sete em serviços de emergência, quatro na comunidade, três em unidades de terapia intensiva (UTI) e um em ambulatório (Tabela 1). Os assuntos gerais avaliados pelos estudos foram: eventos adversos em seu conceito mais amplo, isto é, que incluíam também eventos adversos não medicamentosos, mas traziam os dados dos eventos adversos a medicamentos separadamente, (4 estudos), eventos adversos a medicamentos (7 estudos), hospitalizações causadas por eventos adversos a medicamentos (1 estudo), erros de medicação (1 estudo), overdoses não intencionais (13 estudos), overdoses não intencionais fatais (1 estudo), problemas relacionados a medicamentos (4 estudos), reações adversas a medicamentos (7 estudos), reações adversas causadas por interações medicamentosas (2 estudos), reações adversas causadas por medicamentos inapropriados (1 estudo), hospitalizações causadas por reações adversas a medicamentos (3 estudos) e resultados negativos associados a medicamentos (1 estudo). As

definições consideradas pelos autores dos estudos são descritas na Tabela 2.

Dezessete estudos coletaram os dados por meio de revisão de prontuários, dez por meio de pesquisa em base de dados, oito por meio de entrevistas com pacientes e/ou cuidadores, cinco por meio de entrevistas e revisão de prontuários, quatro por meio de notificações e um por meio de entrevistas, notificações e revisões de prontuários (Tabela 1).

Prevalência

No que diz respeito à prevalência de morbimortalidade relacionada a medicamentos no Brasil, um estudo realizado em serviços de emergência (Lieber, Ribeiro, 2012) demonstrou que a prevalência de EAM em crianças foi de 4,0%, sendo 0,5% decorrente de EM e 3,5% de RAM. Além disso, verificou-se que 0,1% das crianças foram hospitalizadas devido a EAM. (Lieber & Ribeiro, 2012) Outro estudo (Martin & Brinkman, 2002) observou que 1,5% das crianças atendidas em serviços de emergência apresentaram OV. Dall'Agnol e colaboradores (2004) (Dall'Agnol, *et al*., 2004) avaliaram a prevalência de PRM em adultos e idosos atendidos em serviços de emergência e observaram que a prevalência PRM foi de 37,5%. Adicionalmente, os autores verificaram que 25,0% dos pacientes apresentavam FT, 6,3% apresentavam RAM, 4,2% OV e 2,1% OT. A prevalência geral de PRM em serviços de emergência variou de 31,6% (Andreazza, *et al*., 2011) a 38,2%, (Medeiros-Netto *et al*., 2005) sendo que os principais problemas detectados foram NA (16,4%), OT (14,5%), FT (12,7%), OV (5,5%), RAM (3,6%), MD (1,8%). (Medeiros-Netto, *et al*., 2005)

Estudos avaliando a prevalência de EAM em adultos e idosos demonstraram que 15,6% dos pacientes hospitalizados (Rozenfeld, *et al*., 2009) e 34,1% dos pacientes admitidos em UTI (Reis & Cassiani, 2011) apresentaram EAM. De acordo com Mastroianni e colaboradores (2009), (Mastroianni, *et al*., 2009) a prevalência de hospitalizações devido à RAM em adultos e idosos foi de 52,3%. Segundo Varallo e colaboradores (2011) (Varallo, *et al*., 2011) a prevalência de hospitalizações devido à RAM em idosos foi de 46,5%. Um estudo realizado com pacientes admitidos em hospitais sentinela demonstrou que a prevalência de hospitalizações devido à RAM foi de 2,1% e a prevalência de mortes devido à RAM foi de 0,01%. (Noblat, *et al*., 2011) Cruciol-Souza e colaboradores (2006) (Cruciol-Souza & Thomson, 2006) avaliaram os danos ocasionados por interações medicamentosas (IM) em pacientes hospitalizados e verificaram que 1,0% dos pacientes apresentaram RAM devido à IM.

Um estudo analisando o uso de medicamentos em crianças matriculadas em creches de Santa Catarina demonstrou que a prevalência de RAM em crianças foi de 19,9% (Carvalho, *et al*., 2008).

Mota e colaboradores (2012) (Mota, *et al*., 2012) observaram, por meio de pesquisa em base de dados, que a prevalência geral de óbitos devido à OV foi de 0,01%.

Análise da morbimortalidade conforme grupo farmacológico

Os grupos farmacológicos envolvidos na ocorrência dos eventos foram obtidos de 21 estudos que forneciam os medicamentos e/ou as classes terapêuticas envolvidas. Os grupos farmacológicos mais envolvidos na ocorrência de EAM foram a dos medicamentos que atuam no sistema nervoso central (21,5%) e a dos anti-infecciosos para uso sistêmico (18,5%), na ocorrência de RAM foram a dos anti-infecciosos para uso sistêmico (15,1%), a dos medicamentos que atuam no sistema nervoso (11,8%) e a dos medicamentos cardiovasculares (11,3%), na ocorrência de OV foram a dos medicamentos que atuam no sistema respiratório (16,2%) e a dos medicamentos que atuam no sistema nervoso (14,3%) e na ocorrência de PRM foram a dos medicamentos que atuam no sistema respiratório (14,3%) e a dos antineoplásicos e imunomoduladores (4,2%). O Gráfico 1 apresenta os grupos farmacológicos envolvidos na ocorrência de EAM e RAM, de acordo com a classificação ATC.

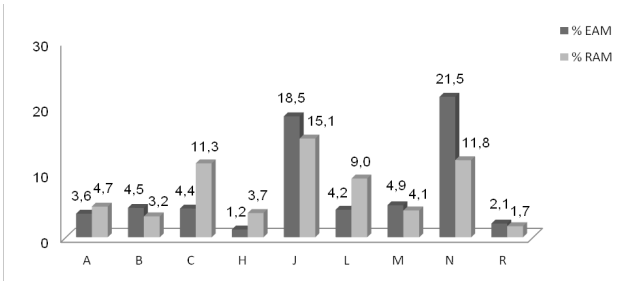


Gráfico 1 – Principais grupos farmacológicos, de acordo com a classificação ATC, envolvidos na ocorrência de eventos adversos a medicamento (EAM) e reações adversas a medicamento (RAM). Grupo A: medicamentos que atuam no trato alimentar e no metabolismo; Grupo B: medicamentos que atuam no sangue e órgãos hematopoiéticos; Grupo C: medicamentos que atuam no sistema cardiovascular; Grupo H: preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas; Grupo J: anti-infecciosos para uso sistêmico; Grupo L: agentes antineoplásicos e imunomoduladores; Grupo M: medicamentos que atuam no sistema musculoesquelético; Grupo N: medicamentos que atuam no sistema nervoso; Grupo R: medicamentos que atuam no sistema respiratório.

Fatores populacionais de risco de morbimortalidade por medicamentos

Dos estudos incluídos, oito forneciam análise estatística dos fatores de risco populacionais que condicionam o surgimento de dano associado a medicamentos (Tabela 3). Os fatores de risco que apresentaram correlação estatisticamente significativa foram: idade acima de 60 anos, idade abaixo de 2 anos, presença de comorbidades, número de medicamentos acima de cinco, baixo nível educacional, gênero masculino,

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática de estudos observacionais avaliando morbimortalidade relacionada a medicamentos no Brasil.

Estudo	Tipo	Tipo de dano	Local	Faixa etária	Fonte de coleta de dados	Período de coleta	n	% Homens	Idade média ± DP
Bezerra-2009	Transversal	EAM	Hospital	Sem restrição	Notificações	2006-2008	100	-	-
De Paiva-2010	Transversal	EAM	Hospital	Sem restrição	Notificações	2004-2006	826	-	-
Mendes-2009	Corte	EAM	Hospital	Adultos e Idosos	Revisão de prontuários	2003	1103	38,7	46,9 ± 19,1
Beccaria-2009	Coorte	EAM	UTI	Adultos e Idosos	Notificações	2005-2006	576	52,3	-
Roque-2010	Coorte	EAM	Hospital	Adultos e Idosos	Revisão de prontuários	2007-2008	112	42,1	59,0 ± 15,8
Rozenfeld-2007	Transversal	EAM	Hospital	Adultos e Idosos	Revisão de prontuários	1999-2002	1898676	64,5	38,0 ± 15,4
Rozenfeld-2009	Transversal	EAM	Hospital	Adultos e Idosos	Revisão de prontuários	2007	32	40,0	54,0
Silva-2011	Transversal	EAM	Hospital	Sem restrição	Revisão de prontuários	2002-2007	242	-	-
Lieber-2012	Transversal	EAM	Serviço de emergência	Crianças	Revisão de prontuários	2006	2409	51,8	-
Farfel-2010	Coorte	EAM	Serviço de emergência	Idosos	Revisão de prontuários	2006-2007	214	57,0	70,0
Reis-2011 (1) e (2)	Transversal	EAM	UTI	Adultos e Idosos	Revisão de prontuários	2007	299	-	-
Lessa-2008	Transversal	EAM	Hospital	Crianças	Revisão de prontuários	2003-2005	1063	-	-
Nascimento-2009	Coorte	PRM	Comunidade	Adultos e Idosos	Entrevistas	2001-2003	97	34,0	56,7 ± 13,0
Dall'Agnol-2004	Transversal	PRM	Serviço de emergência	Adultos e Idosos	Entrevistas	2003	48	37,5	-
Andreazza-2011	Transversal	PRM	Serviço de emergência	Sem restrição	Entrevistas	-	335	34,3	44,9 ± 19,2
Medeiros-Neto-2005	Transversal	PRM	Serviço de emergência	Sem restrição	Entrevistas	2003	55	36,4	48,6 ± 21,1
Marques-2009	Transversal	RNM	Comunidade	Adultos e Idosos	Entrevistas	2004-2006	70	24,3	-
Carvalho-2008	Transversal	RAM	Comunidade	Crianças	Entrevistas	2007	413	53,0	3,7 ± 1,3
Camargo-2006	Coorte	RAM	Hospital	Adultos e Idosos	Revisão de prontuários	2001	333	45,0	52,0 ± 18,0
Santos-2006	Coorte	RAM	Hospital	Crianças	Entrevistas e revisão de prontuários	2001	265	43,8	3,8 ± 4,0
Santos-2009	Coorte	RAM	Hospital	Crianças	Revisão de prontuários	1005-2006	3726	53,0	6,4
Passareli-2005	Coorte	RAM	Hospital	Idosos	Entrevistas e revisão de prontuários	2002-2004	186	44,1	73,6 ± 9,1
Santos- 2011	Transversal	RAM	Hospital	Idosos	Revisão de prontuários	2009-2010	65	35,4	72,5 ± 8,4
Romeu-2011	Transversal	RAM	Hospital	Sem restrição	Notificações	2007	116	81,9	33,0 ± 20,1
Mastroianni-2009	Transversal	RAM	Hospital	Adultos e Idosos	Entrevistas	2006	266	37,5	-
Pfaffenbach-2002	Coorte	RAM	Hospital	Adultos e Idosos	Entrevistas e revisão de prontuários	1997-1999	1073	52,7	-
Noblat-2011	Transversal	RAM	Hospital	Sem restrição	Revisão de prontuários	2007	10276	60,0	-
Bochner-2006	Transversal	OV	Base de dados	Adolescentes	Base de dados	1999-2001	218692	50,2	-
Matos-2002	Transversal	OV	Base de dados	Crianças	Base de dados	1997-1998	39395	-	-
Matos-2008	Transversal	OV	Base de dados	Crianças	Base de dados	2005-2006	296	56,0	-
Ramos-2005	Transversal	OV	Base de dados	Crianças	Base de dados	2003-2003	593	53,3	-

Ramos-2010	Caso-Controle	OV	Base de dados	Crianças	Base de dados	2005-2006	50	52,0	2,6 ± 0,1
Borges-2010	Transversal	OV	Base de dados	Sem restrição	Base de dados	2008	502	36,7	-
Bortoleto-1999	Transversal	OV	Base de dados	Sem restrição	Base de dados	1993-1998	57748	53,4	-
Gandolfi-2006	Transversal	OV	Base de dados	Sem restrição	Base de dados	1998	6673	41,0	-
Margonato-2009	Transversal	OV	Base de dados	Sem restrição	Base de dados	2003-2004	546	30,6	-
Margonato-2008	Transversal	OV	Comunidade	Sem restrição	Entrevistas	2004	72	54,2	-
Moreira-2010	Transversal	OV	Hospital	Sem restrição	Revisão de prontuários	2001-2004	50	68,0	-
Alcântara-2003	Transversal	OV	Serviço de emergência	Crianças	Revisão de prontuários	1997	203	54,6	-
Martins-2006	Transversal	OV	Serviço de emergência	Crianças	Revisão de prontuários	2001	8854	-	-
Mota-2012	Transversal	OV	Base de dados	Sem restrição	Base de dados	1996-2005	9588501	53,9	-
Bohomol-2009	Coorte	EM	UTI	Adultos e Idosos	Notificações, entrevistas e revisão de prontuários	2006	44	-	58,0 ± 17,0
Obreli-Neto-2012 (1) e (2)	Coorte	IM	Ambulatório	Idosos	Entrevistas e revisão de prontuários	2010-2011	433	20,0	67,0 ± 4,0
Cruciol-Souza-2006	Transversal	IM	Hospital	Sem restrição	Revisão de prontuários	2004	1785	61,0	52,7 ± 18,9
Varallo-2011	Transversal	MI	Hospital	Idosos	Entrevistas e revisão de prontuários	2008	129	-	-

EAM: eventos adversos a medicamentos; PRM: problemas relacionados a medicamentos; RNM: resultados negativos associados a medicamentos; RAM: reações adversas a medicamentos; OV: overdoses não intencionais; EM: danos causados por erros de medicação; IM: danos causados por interações medicamentosas; MI: danos causadas por medicamentos inapropriados; DP: desvio padrão.

Tabela 3. Fatores de risco populacionais que condicionam o surgimento de morbimortalidade relacionada a medicamentos.

Fator de risco	**Tipo de dano**	**Relação causal (p<0,05)**	**Estudos**
Gênero	RAM	Gênero masculino = maior risco de RAM	Santos-2006
Hospitalizações anteriores	RAM	Hospitalizações prévias acima de três = maior risco de RAM	Santos-2006
Idade (crianças)	RAM	Idade abaixo de 2 anos = maior risco de RAM	Santos-2006
Idade (idosos)	RAM	Idade acima de 60 anos = maior risco de RAM	Obreli-Neto-2012 (1) e (2)
Nível educacional baixo	PRM	Baixo nível educacional = maior risco de PRM	Andreazza-2011*
Nº de comorbidades (>2)	RAM	Presença de duas ou mais comorbidades = maior risco de RAM	Camargo-2006; Passareli-2005; Obreli-Neto-2012 (1) e (2)
Nº de medicamentos (>5)	RAM	Uso de cinco ou mais medicamentos = maior risco de RAM	Santos-2006; Camargo-2006 ; Passareli-2005; Mastroianni-2009*; Varallo-2011*; Obreli-Neto-2012 (1) e (20)
	PRM	Uso de cinco ou mais medicamentos = maior risco de PRM	Andreazza-2011*
Tempo de hospitalização	RAM	Maior tempo de hospitalização = maior risco de RAM	Santos-2006; Camargo-2006; Passareli-2005
Uso de anti-infecciosos sistêmicos	RAM	Uso de medicamentos anti-infecciosos = maior risco de RAM	Obreli-Neto-2012 (1) e (2)
Uso de medicamentos inapropriados	RAM	Uso de medicamentos inapropriados = maior risco de RAM	Passareli-2005
Uso de medicamentos que agem no sistema nervoso central (SNC)	RAM	Uso de medicamentos que atuam no SNC = maior risco de RAM	Obreli-Neto-2012 (1) e (2)

RAM: reações adversas a medicamentos; PRM: problemas relacionados a medicamentos; SNC: sistema nervoso central. * Estudos transversais que avaliam associação entre a presença de fator de risco e ocorrência de dano ocasionado por medicamentos.

Tabela 2. Definições dos danos ocasionados por medicamentos avaliados pelos estudos incluídos.

Dano	Definição	Estudos
EA	Evento indesejável, não intencional, de natureza danosa ou prejudicial ao paciente, comprometendo sua segurança, consequente ou não de falha do profissional envolvido.	Beccaria-2009
EA	Injúrias não intencionais decorrentes da atenção à saúde, não relacionadas à evolução natural da doença de base, que ocasionam lesões mensuráveis nos pacientes afetados e/ou prolongamento do tempo de internação e/ou óbito.	De Paiva-2010
EA	Ocorrências indesejáveis, porém preveníveis, de natureza prejudicial que comprometem a segurança do paciente que se encontra sob os cuidados dos profissionais de saúde.	Bezerra-2009
EA	Uma lesão não intencional ou dano resultando em morte, invalidez ou disfunção temporária ou permanente, ou hospitalização prolongada que surge a partir de cuidados de saúde.	Mendes-2009
EAM	Qualquer dano que ocorra durante a terapia medicamentosa do paciente. Incluem as reações adversas durante o uso normal do medicamento, e qualquer dano secundário a um erro de medicação.	Reis-2011(1) e (2)
EM	Erros evitáveis relacionadas com o processo de utilização de medicamentos que podem ou não prejudicar o paciente.	Reis-2011 (1) e (2)
EM	Qualquer erro no processo de prescrição, dispensação, ou administração de um medicamento, quer uma consequência adversa ocorra ou não.	Bohomol-2009
OV	Acontecimento em que há possível exposição a medicamentos e possíveis efeitos tóxicos decorrentes, que caracterizam um quadro de intoxicação, de síndrome de abstinência ou de reação adversa e que necessitam de investigação para esclarecimento.	Borges-2010; Bortoleto-1999; Gandolfi-2006; Matos-2002; Matos-2008; Mota-2012; Bochner-2006; Martins-2006; Moreira-2010
OV	Exposição do organismo humano a medicamentos em doses excessivas.	Alcântara-2003
OV	Qualquer evento em que os indivíduos são expostos a um agente que pode ou não resultar em intoxicação com a presença ou ausência de sintomas.	Ramos-2010
PRM	Problema de saúde, relacionado ou suspeito de estar relacionado à farmacoterapia, que interfere ou pode interferir nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida do usuário.	Andreazza-2011
PRM	Problemas de saúde vinculados à terapêutica farmacológica do paciente e que interferem ou podem interferir nos resultados de saúde esperados.	Dall'Agnol-2004
PRM	Problemas de saúde, entendidos como resultados clínicos negativos, devidos à farmacoterapia que, provocados por diversas causas, conduzem ao não alcance do objetivo terapêutico ou ao aparecimento de efeitos não desejados.	Nascimento-2009; Medeiros-Neto-2005
RAM	Qualquer resposta nociva e não intencional a um medicamento, que ocorre nas doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças.	Camargo-2006; Santos-2006 ; Santos-2009; Pfaffenbach-2002; Mastroianni-2009
RAM	Qualquer resposta nociva e não intencional a um medicamento, que ocorre nas doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para modificar uma função fisiológica.	Lieber-2012 ; Reis-2011; Romeu-2011; Varallo-2011
RAM	Reação nociva e não intencional a um medicamento, que normalmente ocorre em doses usadas no homem.	Noblat-2011
RNM	Resultados na saúde do doente não adequados ao objetivo da farmacoterapia e associados ao uso ou falha no processo de utilização dos medicamentos.	Marques-2009

EA: eventos adversos; EAM: eventos adversos a medicamentos; EM: erros de medicação; OV: overdoses não intencionais; PRM: problemas relacionados a medicamentos; RAM: reações adversas a medicamentos; RNM: resultados negativos associados a medicamentos.

hospitalizações prévias acima de três, uso de medicamentos inapropriados, uso de medicamentos que atuam no sistema nervoso central e uso de anti-infecciosos.

DISCUSSÃO

O conhecimento a respeito da prevalência e dos custos da morbimortalidade relacionada a medicamentos é de grande relevância para os gestores de sistemas de saúde, para os pacientes e para a sociedade (Alves, *et al*., 2012). Por meio deste conhecimento é possível organizar ações preventivas e de redução do dano evitável relacionado a medicamentos e produzir impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes, na segurança do sistema de saúde e na eficiência no uso dos recursos (Alves, *et al*., 2012). Desta forma, os danos ocasionados por medicamentos devem ser avaliados com rigor semelhante aos benefícios terapêuticos.

Atualmente existe uma grande diversidade nas definições utilizadas no que diz respeito à segurança do paciente relacionada aos medicamentos, como observado na Tabela 2. Tal diversidade já havia sido descrita por Pintor-Marmol *et al*. (2012), os quais identificaram 60 termos e 189 definições diferentes ligadas à segurança do paciente relacionada com os medicamentos (Pintor-Marmol, *et al*., 2012), o que dificulta ainda mais a comparação dos resultados entre os estudos. Torna-se evidente a necessidade de padronização dos termos e definições utilizadas no que se refere à segurança no uso de medicamentos. Recentemente, a Organização Mundial da Saúde publicou um relatório

sobre a estrutura conceitual da classificação internacional sobre segurança do paciente, com o objetivo de padronizar definições aceitas, determinando uma terminologia própria e as relações entre os conceitos (World Health Organization, 2009).

Os eventos adversos a medicamentos podem ocasionar sérias consequências, desde o agravamento de uma patologia existente, a ausência de melhora esperada no estado de saúde, o surgimento de uma nova enfermidade, a mudança de uma função orgânica ou uma resposta nociva devido ao uso de medicamentos (World Health Organization, 2009). Observou-se que a prevalência de EAM em crianças atendidas em serviços de emergência foi de 4,0% e em adultos e idosos hospitalizados variou de 15,6% a 34,1%. Comparando-se tais resultados com os de outros estudos, observa-se que a prevalência de EAM em adultos e idosos hospitalizados no Brasil é maior que a prevalência em diversos países, como EUA (7,6%) (Naessens, *et al*., 2010), Índia (6,4%) (Koneri, *et al*., 2008), Espanha (5,5%) (Zapatero Gaviria, *et al*., 2010), Tailândia (2,5%) (Kessomboon, *et al*., 2005) e Arábia Saudita (0,2%) (Dibbi, *et al*., 2006). Esses resultados demonstram o quanto ações de gerenciamento de EAM são imprescindíveis, na medida em que investigam a qualidade de parâmetros que influenciam a ocorrência de dano, fomentam mudanças na conduta dos profissionais de saúde e ampliam evidências a cerca da segurança do paciente (Magarinos-Torres & Osorio-de-Castro, 2007).

Os PRMs também têm sido tema de diversos estudos a cerca da segurança do paciente no uso de medicamentos. Observou-se que a prevalência de PRM no Brasil em pacientes atendidos em serviços de emergência variou de 31,6% a 38,2%. Dados internacionais de revisão sistemática mostram que pelo menos 28% de todas as visitas ao pronto atendimento são relacionadas a problemas da farmacoterapia, de 8,6 a 24,2% destas levam a admissões hospitalares e 70% dos eventos são considerados evitáveis (Patel & Zed, 2002). Estudos prospectivos mostram, ainda, que 38,6 a 65,3% destes casos não são detectados pela equipe médica como sendo ocasionados por medicamentos (Hohl, *et al*., 2010; Roulet, *et al*., 2012). Estes resultados reforçam a necessidade de incorporação de procedimentos de screening do risco ligado a medicamentos durante a triagem no atendimento de urgência e emergência. Neste sentido, estudo recente desenvolvido no Canadá propõe um sistema de apoio à tomada de decisão clínica específico para a detecção de eventos adversos a medicamentos no ambiente do pronto atendimento (Hohl, *et al*., 2012).

As RAMs são também uma importante causa de morbidade, mortalidade e de gastos com a saúde (Miguel, *et al*., 2012; Smyth, *et al*., 2012). Observa-se que a ocorrência de RAM alcança, por exemplo, aproximadamente 20 a cada 100 crianças na comunidade e 52 a cada 100 adultos ou idosos hospitalizados. Tais reações podem ocasionar desde consequências de pouca relevância clínica ao paciente até prejuízos graves como hospitalização, incapacitação ou morte (Miguel, *et al*., 2012; Smyth, *et al*., 2012). Em outros países, estudos sobre prevalência de RAM apresentam resultados bastante inferiores. Na Alemanha, a prevalência de RAM na atenção primária à saúde e comunidade é de 1,7% em crianças (Knopf & Du, 2010) e 5,7% na população sem restrição de faixa etária (Lewinski, *et al*., 2010). Na Austrália, 1,4% das crianças em serviços de emergência (Easton-Carter, *et al*., 2003) e 14,6% dos idosos hospitalizados (Chan, *et al*., 2001) desenvolvem RAM.

Com relação aos erros de medicação, observou-se que a prevalência dos danos ocasionados por estes erros em crianças atendidas em serviços de emergência foi de 0,5%. É importante salientar que estes resultados dizem respeito apenas a trabalhos sobre erros de medicação que incluíram avaliação de dano. A maioria dos estudos publicados no Brasil nesta área avalia apenas a ocorrência de erros, sem estabelecer relação entre esses e desfechos em saúde. Este é um aspecto que merece atenção dos pesquisadores para os estudos futuros. Ademais, enfatiza-se que os resultados encontrados podem estar subestimados, visto que os profissionais de saúde, muitas vezes, não relatam a ocorrência de erros de medicação devido ao receio de punições, sentimento de culpa e as preocupações com a gravidade do erro. Estudos mostram que apenas 25% dos erros são relatados pelos profissionais (Carvalho & Cassiani, 2002).

As intoxicações medicamentosas estão entre as estatísticas mais citadas no que diz respeito à internação e mortalidade induzida por medicamentos. Observou-se que, em serviços de emergência, a prevalência de intoxicação em adultos e idosos foi de 4,2%, em crianças foi de 1,5% e em pacientes sem restrição de faixa etária foi de 5,5%. Tais resultados podem estar relacionados à automedicação, ingestão involuntária e erros de medicação. As intoxicações têm sido referidas no Brasil como principal estatística quando se pretende dimensionar o impacto negativo dos medicamentos sobre a população e propor ações de uso racional de medicamentos. Esta abordagem, no entanto, é capaz de explicar apenas parcialmente o problema da morbimortalidade relacionada a medicamentos. De fato, a maior parte das intoxicações por medicamentos no Brasil ocorre por ingestão acidental ou tentativa de suicídio (Margonato, *et al*., 2009; Mota, *et al*., 2012) e ações de mudança da gestão clínica de medicamentos dentro dos serviços de saúde tendem a ter pouco impacto sobre esta estatística. É importante ampliar esta visão, compreendendo que as intoxicações são apenas parte do problema e devem ser analisadas comparativamente a situações com maior grau de evitabilidade, como as falhas terapêuticas, prescrições inapropriadas, automedicação e baixa adesão ao tratamento.

Outro fator importante a ser avaliado no que se refere aos danos ocasionados por medicamentos é a ocorrência de interações medicamentosas. Observou-se que em hospitais, 49,7% dos pacientes sofreram dano devido à IM. Tais danos podem resultar do aumento ou diminuição

da efetividade terapêutica, alteração dos resultados de exames laboratoriais, e ainda o aparecimento de eventos adversos ocasionados por IM. Estudos demonstram que na Alemanha, 8,3% dos pacientes na atenção primária à saúde e comunidade apresentam IM (Lewinski, *et al*., 2010). No Canadá, a prevalência de IM em idosos em serviços de emergência é de 31,1% (Hohl, *et al*., 2001). Nos Estados Unidos, 3,2% dos pacientes em serviços de emergência apresentam IM (Tafreshi, *et al*., 1999).

A omissão na prescrição, transcrição, dispensação ou administração de um medicamento necessário também está associada ao desenvolvimento de danos ao paciente. Observou-se, que 14,5% dos pacientes apresentam danos devido à omissão de um tratamento necessário. Um dos fatores associados à omissão do tratamento é a inércia terapêutica, fenômeno comum na gestão médica de pacientes assintomáticos com doenças crônicas e um dos principais determinantes do insucesso no tratamento. Tal problema é decorrente de falhas no processo de iniciação ou continuação do tratamento, quando necessário para o paciente (Pachman, *et al*., 2007). Um estudo observacional multicêntrico realizado na Espanha avaliou o grau de inércia clínica entre cardiologistas no tratamento da dislipidemia em pacientes com cardiomiopatia isquêmica, sendo a inércia clínica detectada em 43% das visitas (Lazaro, *et al*., 2010).

A não adesão do paciente ao tratamento está relacionada à falta de obtenção dos benefícios esperados do tratamento, ausência de resposta da doença, deterioração da relação profissional/paciente, redução da qualidade de vida dos pacientes e ao aumento do custo financeiro tanto para a pessoa quanto para o sistema de saúde (WHO, 2003). Observou-se, que a prevalência de danos ocasionados por não adesão ao tratamento no Brasil foi de 16,4%, considerando dados disponíveis apenas dos serviços de emergência. Assim como ocorre com os erros de medicação, a maioria dos estudos sobre adesão terapêutica falha em estabelecer relações entre o grau de aderência do paciente e os desfechos obtidos em saúde (WHO, 2003). Os dados nacionais mostram números superiores aos estudos internacionais (Lewinski, *et al*., 2010; Malhotra, *et al*., 2001; Tafreshi, *et al*., 1999; Somers, *et al*., 2010). Estudo realizado na Alemanha demonstrou que 9,7% dos pacientes na atenção primária à saúde e comunidade sofrem consequências da não adesão ao tratamento (Lewinski, *et al*., 2010). Na Índia, 7,6% dos idosos em serviços de emergência sofrem dano devido a não adesão ao tratamento (Malhotra, *et al*., 2001). Nos Estados Unidos, 9,1% dos pacientes atendidos em serviços de emergência não aderem ao tratamento (Tafreshi, *et al*., 1999) e 5,5% dos idosos são hospitalizados devido a não adesão ao tratamento (Somers, *et al*., 2010).

Estes resultados podem estar associados ao acesso aos medicamentos, a complexidade do regime terapêutico, o conhecimento sobre o tratamento e sobre a doença, a experiência de medicação, as condições socioeconômicas, religiosas e culturais, a percepção do paciente sobre seu estado de saúde e seu tratamento e a relação entre o paciente e o profissional de saúde (Traynor, 2012). De fato, a baixa adesão ou a não persistência no tratamento pode ser considerado o grande desafio dos sistemas de saúde, principalmente no enfrentamento das condições crônicas. Alguns estudos têm demonstrado o sucesso de algumas intervenções na adesão ao tratamento (Van Wijk, *et al*., 2005). Uma revisão sistemática analisando as intervenções farmacêuticas na adesão ao tratamento de pacientes com doenças crônicas demonstrou que existe uma melhoria significativa da adesão ao tratamento em pacientes acompanhados pelo farmacêutico quando comparados com a população em geral. Adicionalmente, observou-se que aconselhamento, acompanhamento e educação ao paciente durante consultas semanais ou mensais mostram efeito positivo sobre a adesão ao tratamento (Van Wijk, *et al*., 2005).

O paciente também pode desenvolver danos relacionados à inefetividade do tratamento. Observou-se que, em serviços de emergência, um a cada quatro pacientes adultos ou idosos, sofre algum dano devido à falha terapêutica (Fernandez-Llimos, *et al*., 2004). Esses resultados podem estar relacionados à variabilidade genética, alterações farmacocinéticas, tolerância, resistência ao tratamento, subdosagem terapêutica, não adesão ao tratamento, interações medicamentosas e desvios de qualidade do medicamento (Fernandez-Llimos, *et al*., 2004). Talvez a principal causa ligada à alta ocorrência de falhas no tratamento esteja na organização do serviço de saúde, cuja abordagem permanece centrada nas condições agudas. Evidências sustentam que a reversão desse quadro passa pela mudança no modelo de atenção às condições crônicas e pela incorporação de serviços como o seguimento farmacoterapêutico dos pacientes, no contexto das equipes multiprofissionais e atenção primária à saúde (Mendes, 2012).

Os resultados demonstram que a prevalência de morbimortalidade relacionada a medicamentos no Brasil é superior a países como os Estados Unidos e Alemanha. Nos EUA o custo decorrente deste problema chegou a 289 bilhões de dólares em 2008 (New England Healthcare Institute, 2009) e na Alemanha chegou a 816 milhões de euros em 2007 (Stark, *et al*., 2011). Suspeita-se, portanto, que os custos decorrentes dos danos ocasionados por medicamentos no Brasil sejam ainda maiores, relativamente, do que nestes países, sendo necessários estudos que estimem o custo da morbimortalidade relacionada a medicamentos em nosso país.

Os principais grupos farmacológicos envolvidos na ocorrência de danos associados a medicamentos foram os medicamentos que atuam no sistema nervoso central, os medicamentos que atuam no sistema respiratório, os anti-infecciosos para uso sistêmico, e os medicamentos cardiovasculares. Tais resultados são corroborados por vários estudos que demonstram a alta prevalência de danos ocasionados pelo uso desses medicamentos (Skvrce, *et al*., 2010; Cupurdija, *et al*.; 2011, Rohit, *et al*., 2011)

Analisar os fatores de risco que condicionam o surgimento de danos ocasionados por medicamentos é de extrema importância para elaboração de ações de prevenção e intervenção voltadas à pacientes de alto risco. Os resultados encontrados no Brasil são reforçados por outros estudos, que demonstram a relação entre estes fatores populacionais e a ocorrência de danos ocasionados por medicamentos. (Marbella, *et al*., 2011; Kane-Gill, *et al*., 2012) A utilidade prática desta informação esta em permitir o desenvolvimento de instrumentos de rastreamento e estratificação do risco associado a medicamentos na população, de modo a estabelecer suas necessidades de saúde (Mendes, 2010). Esta abordagem pode ser utilizada em conjunto com a estratificação do risco global ou socioeconômico em um território ou população específica, de modo a guiar a organização dos serviços ligados à gestão clínica dos medicamentos e de seus resultados (Correr, *et al*., 2011).

Algumas faixas etárias estão associadas à maior ocorrência de danos ocasionados por medicamentos (Marbella, *et al*., 2011; Santos, *et al*., 2011). Estudos atribuem aos idosos uma maior prevalência de morbimortalidade, que está relacionada principalmente ao aumento do número de comorbidades, polimedicação e alterações fisiológicas, como a redução da atividade renal e hepática (Marbella, *et al*., 2011; Santos, *et al*., 2011). As crianças também são um grupo de risco para a ocorrência de danos, fato que pode ser justificado pelas diferenças na farmacocinética, farmacodinâmica dos medicamentos, por fatores de exposição, armazenamento inadequado dos medicamentos nos domicílios, assim como às consequências da prática da automedicação, prescrição médica inadequada e da falta de pesquisas adequadas para a liberação do consumo de medicamentos nessa faixa etária (Ramos, *et al*., 2010; Smyth, *et al*., 2012).

Existem, ainda, diversas lacunas de conhecimento no Brasil referentes à prevalência e fatores de risco de morbidade e mortalidade relacionadas aos medicamentos. As principais incluem a escassez de estudos em instituições de longa permanência, na comunidade e atenção primária à saúde. Com relação ao tipo de dano investigado, observou-se ausência de estudos no Brasil que avaliem o impacto epidemiológico dos procedimentos de retirada brusca de medicamentos em usuários crônicos. Além disso, poucos estudos avaliam a relação entre erros de medicação, interações medicamentosas, uso de medicamentos desnecessários ou inapropriados e não adesão ao tratamento com a ocorrência de desfechos em saúde. Percebe-se a tendência excessiva da investigação de desvios do processo de uso de medicamentos, sem a necessária atenção às consequências clínicas desses desvios para os pacientes. Recomenda-se que novas pesquisas direcionem sua atenção para estes pontos e que estimulo seja dado à realização destes estudos, de modo que no futuro breve seja possível conhecer com maior exatidão o impacto clínico, social e econômico da morbimortalidade relacionada com os medicamentos no Brasil.

CONCLUSÃO

Os resultados demonstram que a morbimortalidade relacionada a medicamentos constitui um problema de saúde pública no Brasil, com grande impacto sobre a sociedade e sobre os sistemas de saúde. O risco associado a medicamentos varia conforme a subpopulação estudada, o ponto de atenção à saúde e o tipo de dano ocasionado pelos medicamentos. As populações com maiores prevalências de danos ocasionados por medicamentos foram os idosos e as crianças. Os principais grupos farmacológicos envolvidos foram os medicamentos que atuam no sistema nervoso central, no sistema respiratório, os anti-infecciosos para uso sistêmico, e os medicamentos cardiovasculares, consecutivamente. Os principais fatores de risco para a ocorrência de morbimortalidade relacionada a medicamentos foram idade, presença de comorbidades e uso de mais que cinco medicamentos concomitantemente. No entanto, vale ressaltar que foram identificadas importantes lacunas de conhecimento que impedem o dimensionamento real deste problema. Assim, os resultados revelam a necessidade da avaliação e estratificação de risco populacional, ações preventivas e de intervenção precoce que possam reduzir o impacto da morbimortalidade relacionada a medicamentos no Brasil.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por meio de bolsa de estudo de mestrado para o desenvolvido deste estudo.

ABSTRACT

Drug-related morbidity and mortality in Brazil: a systematic review of observational studies

This study evaluated the drug-related morbidity and mortality in Brazil, its prevalence, the pharmacological groups and risk factors associated. We performed a systematic review of observational studies published up to August 2012, without restriction start date, in the databases Medline, Lilacs, SciELO, EMBASE, IPA, *Science Direct,* Scopus and *Web of Science*. Were selected national studies evaluating the occurrence of any damage caused by medications. We included 45 studies. The highest prevalence of adverse drug events was observed in hospitals for adults and elderly, ranging from 15.6% to 34.1%. In nurseries, 19.9% of the children suffered some adverse drug reaction. In emergency departments, 25% of adults and elderly suffered harm related to therapeutic failure. Medications acting on the central nervous system were the main pharmacological group involved. The main risk factors were age, comorbidities and use of more than 5 medications. The results are alarming and demonstrate the need

for screening and medication risk stratification in the population, and preventive or early interventions that can reduce the impact of drug-related morbidity and mortality in Brazil.
Keywords: Adverse effects. Adverse drug reactions. Drug Toxicity. Drug Utilization. Systematic review.

REFERÊNCIAS

Alcântara DA, Vieira LJES, Albuquerque EMN. Intoxicação medicamentosa em criança. Rev Bras Promoç Saúde. 2003;16(1-2):10-6.

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.

Andreazza RS, Silveira De Castro M, Sippel Koche P, Heineck I. Causes of drug-related problems in the emergency room of a hospital in southern Brazil. Gac Sanit. 2011;25(6):501-6.

Atiqi R, Cleophas TJ, Van Bommel E, Zwinderman AH. Meta-analysis of recent studies on patients admitted to hospital due to adverse drug effects. Int J Clin Pharmacol Ther. 2009 Sep;47(9):549-55.

Beccaria LM, Pereira RAM, Contrin LM, Lobo SMA, Trajano DHL. Eventos adversos na assistência de enfermagem em uma unidade de terapia intensiva. Rev Bras Ter Intensiva. 2009;21(3):276-82.

Bertasso-Borges MS, Rigetto JG, Furini AAC, Gonçalves RR. Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos registrados no CEATOX de São José do Rio Preto, no ano de 2008. Arq Ciênc Saúde. 2010;17(1):35-41.

Bezerra ALQ, Silva AEBC, Branquinho NCSS, ParanaguáTTB. Análise de queixas técnicas e eventos adversos notificados em um hospital sentinela. Rev Enferm UERJ. 2009;17(4):467-72.

Bochner R. Profile of poisonings among Brazilian adolescents from 1999 to 2001. Cad Saúde Pública. 2006;22(3):587-95.

Bohomol E, Ramos LH, D'Innocenzo M. Medication errors in an intensive care unit. J Adv Nurs. 2009;65(6):1259-67.

Bortoleto MÉ, Bochner R. Impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil. Cad Saúde Pública. 1999;15(4):859-69.

Camargo AL, Ferreira MBC, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62(2):143-9.

Canas EP, Del Castillo JDL. Adverse drug reactions in patients visiting a general hospital: A meta-analysis of results. An Med Interna. 2007 Dec;24(12):574-8.

Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. Cad Saude Publica. 2009;25:S360-S72.

Carvalho DCd, Trevisol FS, Menegali BT, Trevisol DJ. Uso de medicamentos em crianças de zero a seis anos matriculadas em creches de Tubarão, Santa Catarina. Rev Paul Pediatr. 2008;26(3):238-44.

Carvalho VT, Cassiani SHB. Erros na medicação e consequências para profssionais de enfermagem e clientes: Um estudo exploratório. Rev Latino-Am Enfermagem. 2002;10(4):523-9.

Chan M, Nicklason F, Vial J. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. Intern Med. 2001;31:199-205.

Cheng Y, Raisch DW, Borrego ME, Gupchup GV. Economic, clinical, and humanistic outcomes (ECHOs) of pharmaceutical care services for minority patients: A literature review. Res Social Adm Pharm. 2013;9:311-29.

Correr CJ, Otuki MF, Soler O. Assistência farmacêutica integrada ao processo de cuidado em saúde: gestão clínica do medicamento. Rev Pan-Amaz Saude. 2011;2(3):41-9.

Cruciol-Souza JM, Thomson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. Clin Sci. 2006;61(6):515-20.

Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teachingh hospital. Int J Pharm Pharm Sci. 2006;9(3):427-33.

Cupurdija V, Lazic Z, Jankovic S, Gajovic O, CekerevacI, Novkovic L *et al*. Adverse events induced by anti-infectives in hospitalized patients. SJECR. 2011;12(3):97-101.

Dall'Agnol RSA, Albring DV, Castro MS, Heineck I. Problemas Relacionados com Medicamentos em Serviço de Emergência de Hospital Universitário do Sul do Brasil. Estudo Piloto. Acta Farm Bonaer. 2004;23(4):540-245.

De Paiva MCMS, De Paiva SAR, Berti HW. Adverse events: Analysis of a notification instrument used in nursing management. Rev Esc Enferm. 2010;44:287-94.

Dibbi HM, Al-Abrashy HE, Hussain WA, Fatani ML, Karima TM. Causes and outcome of medication errors in hospitalized patients. Saudi Med J. 2006;27(10):1489-92.

Easton-Carter K, Chapman C, Brien J. Emergency department attendances associated with drug-related problems in paediatrics. J Paediatr. 2003;39:124-9.

Farfel JM, Accorsi TAD, Franken M, Doudement SP, Moran M, Iervolino M *et al*. Adverse drug events leading to emergency department visits in elderly: the role of inappropriate prescription. Einstein.(São Paulo), 2010;8(2):175-9.

Fernandez-Llimos F, Tuneu L, Baena MI, Garcia-Delgado A, Faus MJ. Morbidity and mortality associated with pharmacotherapy. Evolution and current concept of drug-related problems. Curr Pharm Des. 2004;10(31):3947-67.

Gandolfi E, Andrade MdGG. Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no Estado de São Paulo. Rev Saúde Pública. 2006:1056-64.

Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hagg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions-a meta-analysis. PLoS One. 2012;7(3):e33236.

Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011.

Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. Ann Emerg Med. 2001;38(6):666-71.

Hohl CM, Yu E, Hunte GS, Brubacher JR, Hosseini F, Argent CP *et al*. Clinical Decision Rules to Improve the Detection of Adverse Drug Events in Emergency Department Patients. Acad Emerg Med. 2012;19(6):640-9.

Hohl CM, Zed PJ, Brubacher JR, Abu-Laban RB, Loewen PS, Purssell RA. Do emergency physicians attribute drug-related emergency department visits to medication-related problems? Ann Emerg Med. 2010;55(6):493-502.

Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, Rothschild JM. Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients. Crit Care Med. 2012;40(3):823-8.

Kessomboon P, Panarunothai S, Wongkanaratanakul P. Detecting adverse events in Thai hospitals using medical record reviews: agreement among reviewers. J Med Assoc Thai. 2005;88(10):1412-8.

Knopf H, Du Y. Perceived adverse drug reactions among non-institutionalized children and adolescents in Germany. Br J Clin Pharmacol. 2010;70(3):409-17.

Koneri R, Prakasam K, Mishra V, Rajan H. Drug-related hospitalizations at a tertiary level hospital in Bangalore: A prospective study. J Clin Diag Res. 2008;2(2):736-40.

Kvasz M, Allen IE, Gordon MJ, Ro EY, Estok R, Olkin I *et al*. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Critique of a Meta-analysis. MedGenMed. 2000;2(2)E3.

Lazaro P, Murga N, Aguilar D, Hernandez-Presa MA. Therapeutic inertia in the outpatient management of dyslipidemia in patients with ischemic heart disease. The inertia study. Rev Esp Cardiol. 2010 Dec;63(12):1428-37.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients - A meta-analysis of prospective studies. JAMA-J Am Med Assoc. 1998 Apr;279(15):1200-5.

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):660-74.

Lewinski D, Wind S, Belgardt C, Plate V, Behles C, Schweim HG. Prevalence and safety-relevance of drug-related problems in German community pharmacies. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2010;19(2):141-9.

Lieber NS, Ribeiro E. Adverse drug reactions leading children to the emergency department. Rev Bras Epidemiol. 2012;15(2):265-74.

Magarinos-Torres R, Osorio-de-Castro CGS. Gerenciamento de eventos adversos relacionados a medicamentos em hospitais. Rev Elet Adm Hosp. 2007.

Malhotra S, Karan R, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. BMJ. 2001;77:703-7.

Marbella AM, Laud PW, Brasel KJ, Layde PM. Patient risk factors for medical injury: a case-control study. BMJ Qual Saf. 2011;20(2):187-93.

Margonato FB, Thomson Z, Paoliello MM. Acute intentional and accidental poisoning with medications in a southern Brazilian city. Cad Saúde Pública. 2009;25(4):849-56.

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):333-41.

Marques LAM, Rascado RR, Neves FMD, Santos FTC, Carvalho FAR, Borges TE *et al*. Acompanhamento Farmacoterapêutico de Pacientes na Farmácia-Escola da Universidade Federal de Alfenas. Lat Am J Pharm. 2009;28(5):688-94.

Martin TC, Brinkman W. The spectrum of accidental childhood poisoning in the Caribbean. Rev Panam Salud Publica. 2002;12(5):313-6.

Martins CB, De Andrade SM, De Paiva PA. Accidental poisoning among children and adolescents in a county in southern Brazil. Cad Saúde Pública. 2006;22(2):407-14.

Mastroianni PC, Varallo FR, Barg MS, Noto AR. Contribuição do uso de medicamentos para a admissão hospitalar. Braz J Pharm Sci. 2009;45(1):163-70.

Matos GC, Rozenfeld S, Bortoletto ME. Intoxicações medicamentosas em crianças menores de cinco anos. Rev Bras Saúde Matern Infant. 2002;2(2):167-76.

Matos VTGd, Stragliotto TRS, Amaral MSd, Kassab NM. Avaliação dos eventos tóxicos com medicamentos ocorridos em crianças no Estado de Mato Grosso do Sul. Rev Bras Toxicol. 2008;21(2):81-6.

Medeiros-Netto AS, Melo FB, Silva WB. Freqüência de problemas relacionados com medicamentos em pacientes que procuram o serviço de urgência de um hospital regional. Seguim. Farmacoter. 2005;3(4):213-24.

Mendes EV. As redes de atenção à saúde. Ciênc Saúde Colet. 2010;15(5):2297-305.

Mendes EV. O cuidado das condições crônicas na atenção primária à saúde: o imperativo da consolidação da estratégia da saúde da família. Brasilia: Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS); 2012. p. 512.

Mendes W, Martins M, Rozenfeld S, Travassos C. The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. Int J Qual Health Care. 2009;21(4):279-84.

Mendes W, Travassos C, Martins M, Noronha JC. Revisão dos estudos de avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospitais. Rev Bras Epidemiol. 2005;8(4):393-406.

Miguel A, Azevedo LF, Araujo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012; Jul 4. DOI: 10.1002/pds.3309.

Moreira CD, Barbosa NR, Vieira R, De Carvalho MR, Marangon PB, Santos PLC *et al*. A retrospective study of intoxications admitted to the university hospital/UFJF from 2000 to 2004. Ciênc Saúde Colet. 2010;15(3):879-88.

Mota DM, Melo JR, Freitas DR, Machado M. Profile of mortality by intoxication with medication in Brazil, 1996-2005: portrait of a decad]. Ciênc Saúde Colet. 2012;17(1):61-70.

Naessens J, O'Byrne T, Johnson M, Vansuch M, McGlone C, Huddleston J. Measuring hospital adverse events: assessing inter-rater reliability and trigger performance of the Global Trigger Tool. Int J Qual Health Care. 2010;22(4):266-74.

Nascimento YdA, Carvalho WdS, Acurcio FA. Drug-related problems observed in a pharmaceutical care service, Belo Horizonte, Brazil. Braz J Pharm Sci. 2009;45(2):321-30.

New England Healthcare Institute (NEHI). Thinking Outside the Pillbox: A System-wide Approach to Improving Patient Medication Adherence for Chronic Disease. 2009 [27 de novembro de 2012]; Available from: http://www.nehi.net/publications/44/thinking_outside_the_pillbox_a_systemwide_approach_to_improving_patient_medication_adherence_for_chronic_disease. .

Noblat ACB, Noblat LACB, Toledo LAKd, Santos PdM, Oliveira MGGd, Tanajura GM *et al*. Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. Rev Assoc Med Bras. 2011;57(1):42-5.

Obreli-Neto PR, Nobili A, Lyra Jr DP, Pilger D, Guidoni CM, Oliveira, AB *et al*. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: A prospective cohort study. J Pharm Pharm Sci. 2012;15(2):332-43.

Obreli-Neto PR, Nobili A, Baldoni AO, Guidoni CM, Lyra Júnior DP, Pilger D *et al*. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. Eur J Clin pharmacol. 2012:1-10.

Pachman ML, Pugb JA, Romero RL, Bowers KW. Competing demands or clinical inertia: The case of elevated glycosylated haemoglobin. Ann Intern Med. 2007;5:196-201.

Passarelli MCG, Jacob W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population - Inappropriate prescription is a leading cause. Drugs Aging 2005;22(9):767-77.

Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? Pharmacotherapy. 2002;22(7):915-23.

Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. Reações adversas a medicamentos com determinantes da admissão hospitalar. Rev Assoc Med Bras. 2002;48(3):237-41.

Pintor-Marmol A, Baena MI, Fajardo PC, Sabater-Hernandez D, Saez-Benito L, Garcia-Cardenas MV *et al*. Terms used in patient safety related to medication: a literature review. Pharmacoepidemiol. Drug Safety. 2012;21(8)799-809.

Ramos CL, Barros HM, Stein AT, Costa JS. Risk factors contributing to childhood poisoning. J Pediatr. (Rio Janeiro). 2010;86(5):435-40.

Ramos CL, Targa MB, Stein AT. Caseload of poisoning among children treated by the Rio Grande do Sul State Toxicology Information Center (CIT/RS), Brazil. Cad Saúde Pública. 2005;21(4):1134-41.

Reis AMM, Cassiani SHD. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. Eur J Clin Pharmacol. 2011;67(6):625-32.

Reis AMM, Cassiani SHDB. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. Clinics. 2011;66(1):9-15.

Rohit S, Khaleel A, Santani DD. Reporting and monitoring of adverse drug reactions with cardiac drugs. IRJP. 2011;2(7):116-9.

Romeu GA, Távora MRF, Costa AKM, Souza MOB, Gondim AOS. Notificação de reações adversas em um hospital sentinela em Fortaleza - Ceará. Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo. 2011;2(1):5-9.

Roque KE, Melo ECP. Adjustment of evaluation criteria of adverse drug events for use in a public hospital in the state of Rio de Janeiro. Rev Bras Epidemiol. 2010;13(4):607-19.

Roulet L, Ballereau F, Hardouin JB, Chiffoleau A, Moret L, Potel G *et al*. Assessment of adverse drug event recognition by emergency physicians in a French teaching hospital. Emerg Med J. 2012.

Rozenfeld S. Drug adverse events in hospitals in the State of Rio de Janeiro, Brazil. Rev Saude Publica. 2007;41(1):108-15.

Rozenfeld S, Chaves SMC, Reis LGD, Martins M, Travassos C, Mendes W *et al*. Adverse effects from drugs in a public hospital: pilot study. Rev Saude Publica. 2009;43(5):887-90.

Santos DB, Coelho HLL. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. Pharmacoepidemiol. Drug Safety. 2006;15:635-40.

Santos DBd, Coelho HLL. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. Rev Bras Saúde Matern Infant. Recife,2004;4(4): 341-9.

Santos L, Martinbiancho JK, Silva MM, Silva RG. Adverse drug reactions in general pediatrics units of a University Hospital. Acta Farm Bonaer. 2009;28:695-9.

Santos RMd, Sette IMF, Belém LF. Drug use by elderly inpatients of a philanthropic hospital. Braz J Pharm Sci. 2011;47(2):391-8.

Silva AEBC, Reis AMM, Miasso AI, Santos JO, Cassiani SHB. Eventos adversos a medicamentos em um hospital sentinela do Estado de Goiás, Brasil. Rev Latinoam Enferm. 2011;19(2):378-86.

Skvrce NM, Arapovic S, Krnic D, Sarinic VM, Zezelic S, Bagatin K *et al*. Adverse drug reactions of psycopharmacs. Psychiatr Danub. 2010;22(3):441-5.

Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R *et al*. Adverse drug reactions in children--a systematic review. PLoS One. 2012;7(3):e24061.

Somers A, Robays H, Vander Stichele R, Van Maele G, Bogaert M, Petrovic M. Contribution of drug related problems to hospital admission in the elderly. J Nutr Health Aging. 2010;14(6):477-82.

Stark RG, John J, Leidl R. Health care use and costs of adverse drug events emerging from outpatient treatment in Germany: a modelling approach. BMC Health Serv Res. 2011;11. Doi:10,1186/1472-6963-11-9.

Tafreshi MJ, Melby MJ, Kaback KR, Nord TC. Medication-related visits to the emergency department: prospective study. Ann Pharmacother. 1999;33:1252-7.

Traynor K. Poor medication adherence remains a problem. Am J Health Syst Pharm. 2012 Nov 1;69(21):1850.

Urrutia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. Med Clin (Barc). 2010;135(11):507-11.

Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, Boer A. Effectiveness of interventions by community pharmacists to improve patient adherence to chronic medication: a systematic review. Ann Pharmacother. 2005 Feb;39(2):319-28.

Varallo FR, Capucho HC, Planeta CS, Mastroianni PD. Safety Assessment of Potentially Inappropriate Medications (PIM) use in Older People and the Factors Associated with Hospital Admission. J Pharm Pharm Sci. 2011;14(2):283-90.

Vlayen A, Verelst S, Bekkering GE, Schrooten W, Hellings J, Claes N. Incidence and preventability of adverse events requiring intensive care admission: a systematic review. J Eval Clin Pract. 2012 Apr;18(2):485-97.

World Health Organization (WHO). Conceptual framework for the international classification for patient safety. WHO; 2009.

World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for action: WHO 2003.

Zapatero Gaviria A, Barba R, Ruiz Giardin JM, Emilio Losa Garcia J, Marco Martinez J, Plaza Canteli S *et al*. Adverse drug events in patients hospitalized in internal medicine. Rev Clin Esp. 2010;210(6):263-9.

Recebido em 20 de maio de 2013

Aceito em 02 de julho de 2013