

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

JENNIFER MIDIANI GONELLA

Análise de eventos adversos a medicamentos provenientes do sistema on-line brasileiro e o impacto global da pandemia da COVID-19 nas notificações

RIBEIRÃO PRETO

2023

JENNIFER MIDIANI GONELLA

Análise de eventos adversos a medicamentos provenientes do sistema on-line brasileiro e o impacto global da pandemia da COVID-19 nas notificações

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Linha de pesquisa: Fundamentação teórica, metodológica e tecnológica do processo de cuidar

Orientador: Fernanda Raphael Escobar Gimenes

Coorientador: Jacinthe Leclerc

RIBEIRÃO PRETO

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Gonella, Jennifer Midiani

Análise de eventos adversos a medicamentos provenientes do sistema on-line brasileiro e o impacto global da pandemia da COVID-19 nas notificações. Ribeirão Preto, 2023.

86 p.: il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem Fundamental.

Orientador: Fernanda Raphael Escobar Gimenes

Coorientador: Jacinthe Leclerc

1. Eventos adversos. 2. Medicamentos. 3. Farmacovigilância. 4. COVID-19. 5. Segurança do paciente.

GONELLA, Jennifer Midiani

Análise de eventos adversos a medicamentos provenientes do sistema on-line brasileiro e o impacto global da pandemia da COVID-19 nas notificações

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Aprovado em        /        /

Presidente

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Comissão Julgadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

## **Dedicatória**

*Ao meu namorado **Gabriel**, por nos dias de cansaço e desânimo me apoiar e me motivar a seguir me capacitando mesmo com todas as emoções trazidas pela vida e por sempre estar lá com um lindo sorriso e de braços abertos pronto para me ouvir.*

*A **família Gonella** que mesmo longe, sempre me apoiou em minhas loucuras Brasil afora.*

## **Agradecimentos**

*Agradeço à Deus e Nossa Senhora por estar ao meu lado dia a dia guiando meus passos e dando forças.*

*A bibliotecária **Chantal Beauregard**, que contribuiu fortemente na construção da estratégia de busca e pacientemente me ensinou todo o processo.*

*À professora Doutora **Patricia Prado**, pela troca de experiência e conhecimento nos artigos construídos.*

*Ao estatístico **Jonas B. Alonso**, pela paciência em me ajudar nas análises estatísticas e me fazer compreender o processo e a importância de realizá-lo corretamente e com seriedade.*

*À Doutoranda e amiga **Ariane R. Rigotti**, pela troca de experiência durante a realização de nossa revisão sistemática, parceria para o desenvolvimento e sua conclusão.*

*À Doutoranda da Université Laval **Sarah O'Connor**, por me acolher em sua residência e me mostrar que tudo é possível, basta termos as pessoas certas ao lado para nos ajudar neste processo.*

*A todos os coautores dos artigos científicos (Giovanna, Emily, Sarah e Flávia) que ajudaram na escrita e/ ou revisão.*

*À Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de realização do curso de doutorado.*

*A equipe de enfermagem, técnico administrativo e estatístico do local do estudo, que contribuíram essencialmente para concretização deste estudo.*

*À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), pelo apoio concedido através do Código de Financiamento 001.*

## **Agradecimentos Especiais**

*À Professora Dra. **Fernanda R. E. Gimenes**, minha orientadora e parte essencial da minha formação. Há 3 anos me acolheu calorosamente, me guiando nesta jornada de ensino aprendizagem, me ensinando que os obstáculos sempre irão surgir, mas a diferença é como iremos enfrentá-los. Me apoiou para a realização do tão sonhado intercâmbio, abrindo portas e me guiando tão lindamente nesta caminhada. Me mostrou que tudo que pensamos que está fora do nosso alcance é mero ponto de visão e que sim, podemos chegar lá, basta tentar. Me ensinou que devemos sempre inovar, que o tempo não para e não devemos nunca nos acomodar mesmo com obstáculos surgindo, devemos buscar maneiras de passá-los e ainda aprender com isso. De todo meu coração, deixo os meus mais sinceros agradecimentos, eu nunca teria chegado aqui sem a senhora ao meu lado, como sempre digo o orientador faz toda a diferença para que a pós-graduação seja um processo enriquecedor e posso afirmar que tive uma orientação além do esperado. Meu muito obrigada.*

*A professora Dra. **Jacinthe Leclerc** por abrir as portas no Canadá desde 2018, criando uma parceria incrível e que desejo que perpetue plenamente. Por me ensinar que o tempo é o mesmo para todos e somos nós quem devemos nos organizar para melhor nos enquadrar e conseguir atingir nossos objetivos. Muito obrigada por me ensinar que nunca estamos sozinhos na pesquisa e que temos limites, sendo necessário formar parceiras construtivas que tornaram a pesquisa mais completa, mais leve e trará resultados incríveis, pois pontos de vistas diferentes são essenciais e só conseguiremos abrindo também as nossas portas a outros. A senhora me mostrou que o mundo tem muito a oferecer e tenho capacidade para chegar aonde quiser, meu muito obrigada por tudo que construímos juntas.*



## RESUMO

GONELLA, J.M. **Análise de eventos adversos a medicamentos provenientes do sistema on-line brasileiro e o impacto global da pandemia da COVID-19 nas notificações.** 2023. 86 p. Tese de doutorado – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

**Justificativa:** Os eventos adversos a medicamentos são uma das principais causas de mortes evitáveis nos sistemas de assistência à saúde e este problema se tornou ainda mais desafiador durante a pandemia da COVID-19, devido à falta de evidências robustas acerca de medicamentos efetivos para o tratamento da doença. Ademais, uma das principais barreiras para a compreensão aprofundada deste fenômeno é a problemática da subnotificação, especialmente em países de baixa e média renda. **Objetivos:** Analisar o perfil e a ocorrência de eventos adversos a medicamentos notificados por profissionais da saúde, pacientes e empresas/fabricantes no sistema nacional de informação on-line (NOTIVISA) nas cinco regiões brasileiras e avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 nas notificações de eventos adversos a medicamentos às autoridades sanitárias em âmbito global. **Método:** Para o alcance dos objetivos propostos, foram realizados dois estudos. O primeiro estudo consistiu em um estudo epidemiológico e foram analisadas as notificações de eventos adversos a medicamentos inseridos no banco de dados do sistema brasileiro NOTIVISA, no período de 18 março de 2014 a 04 de dezembro de 2018, por duas pesquisadoras de forma independente. Procedeu-se à análise descritiva das variáveis desfecho e preditoras de eventos adversos a medicamentos, características dos pacientes, região brasileira, grau do dano e classificação do erro de medicação. O segundo estudo envolveu revisão sistemática da literatura conduzida nas bases de dados eletrônicas: Medline, Embase, Cinalh, Scielo e literatura cinzenta, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e *Medical Subject Heading* (MeSH). A revisão foi relatada de acordo com as diretrizes PRISMA-2020 e a seleção dos estudos, bem como a extração de dados, foram realizadas por três revisores independentes. O risco de viés foi verificado por meio da ferramenta ROBINS-I. **Resultados:** Um total de 6.289 notificações foram analisadas e foi verificado um crescente aumento em seu número até o ano de 2016; posteriormente, queda gradual das notificações de eventos adversos a medicamentos foi detectada no período de 2017 e 2018. Houve maior frequência de notificações na região sudeste (48%) e os casos envolveram, predominantemente, pessoas do sexo feminino (52,1%), na faixa etária dos 18 a 65 anos (56,8%) e com neoplasias (22,9%). Além disso, 96% ocorreram durante

a prestação de cuidados por um profissional, mais de 78% transcorreram no período diurno e 43% resultaram em danos leves. Na revisão sistemática, foram rastreados 6.014 artigos; destes, 1.863 duplicatas foram removidas. Após triagem, 4.143 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão e oito estudos foram elegíveis para a análise qualitativa. Não foram encontradas publicações na literatura cinzenta que contemplassem os critérios de inclusão propostos para esta revisão. Os estudos contemplam notificações de eventos adversos a medicamentos oriundas de 13 países, envolveram pacientes com idade média de 55 anos e sem comorbidades. Cinco estudos evidenciam que o número de notificações aumentou durante a pandemia contraponto outras duas publicações que apontam maior número de notificações antes da pandemia. Ademais, em um estudo, o resultado foi inconclusivo. Em dois estudos, foi identificado alto risco de viés. **Conclusão:** Os resultados do estudo demonstram que as notificações de EAM aumentaram durante a pandemia. No período pré - pandêmico houve destaque para a região sudeste conhecida com umas mais desenvolvidas, levando a danos leves principalmente vinculados ao erro de administração do medicamento comprometendo a segurança do paciente. Se faz necessário o reforço da importância no monitoramento e da real descoberta do motivo ao qual levou ao aumento nas notificações durante o período pandêmico a fim de melhorias nos processos de saúde e capacitação profissional para obter zero danos evitáveis.

**Palavras-chave:** Eventos adversos; Medicamentos; Farmacovigilância; COVID-19, Segurança do paciente.

## ABSTRACT

GONELLA, J.M. **Analysis of adverse drug events from the Brazilian online system and the global impact of the COVID-19 pandemic on notifications.** 2023. 86 p. Doctoral thesis - Ribeirao Preto Nursing School of the University of Sao Paulo, University of São Paulo, Ribeirao Preto, 2023.

**Justification:** Adverse drug events are one of the leading causes of preventable deaths in health care systems and this problem has become even more challenging during the pandemic of COVID-19, due to the lack of robust evidence about effective drugs for treating the disease. Moreover, one of the main barriers to a thorough understanding of this phenomenon is the problem of underreporting, especially in low- and middle-income countries. **Objectives:** To analyze the profile and occurrence of adverse drug events reported by health professionals, patients, and companies/manufacturers in the national online notification system (NOTIVISA) in the five Brazilian regions and to evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on adverse drug events notifications to health authorities globally. **Method:** To achieve the proposed objectives, two studies were carried out. The first study consisted of an epidemiological study and the notifications of adverse drug events entered in the database of the Brazilian NOTIVISA system from March 18, 2014, to December 04, 2018, were analyzed. Only cases involving adverse drug events were screened and this process was carried out by two researchers independently. We performed a descriptive analysis of the outcome and predictor variables of adverse drug events, patient characteristics, Brazilian region, degree of harm, and medication error classification. The second study involved a systematic literature review conducted in the electronic databases: Medline, Embase, Cinalh, Scielo and grey literature, using Health Sciences Descriptors (HSC) and Medical Subject Heading (MeSH). The review was reported according to PRISMA-2020 guidelines and the selection of studies as well as data extraction were performed by three independent reviewers. The risk of bias was checked using the ROBINS-I tool. **Results:** A total of 6.289 notifications were analyzed and an increasing increase in their number was verified until the year 2016, subsequently, gradual decrease in adverse drug events notifications was detected in the period of 2017 and 2018. There was a higher frequency of notifications in the southeast region (48%) and the cases predominantly involved females (52.1%), in the age group 18 to 65 years (56.8%) and with neoplasms (22.9%). In addition, 96% occurred during the provision of care by a professional, more than 78% occurred during daytime hours, and 43% resulted in minor injuries. In the systematic review,

6,014 articles were screened; of these, 1,863 duplicates were removed. After screening, 4,143 were excluded for not meeting the inclusion criteria and eight studies were eligible for qualitative analysis. No publications were found in the gray literature that met the inclusion criteria proposed for this review. The studies contemplate notifications of adverse drug events from 13 countries, involved patients with a mean age of 55 years and without comorbidities. Five studies show that the number of notifications increased during the pandemic, as opposed to two other publications that indicate a higher number of notifications before the pandemic. Moreover, in one study, the result was inconclusive. In two studies, a high risk of bias was identified. **Conclusion:** The results of the study show that ADE notifications increased during the pandemic. In the pre-pandemic period, there was an emphasis on the southeastern region known as the most developed, leading to mild damage mainly linked to drug administration error, compromising patient safety. It is necessary to reinforce the importance of monitoring and the real discovery of the reason that led to the increase in notifications during the pandemic period in order to improve health processes and professional training to obtain zero preventable damage.

**Keywords:** Adverse Events; Drugs; Pharmacovigilance; COVID-19, Patient Safety.

## RESUMEN

GONELLA, J.M. **Análisis de los eventos adversos de medicamentos del sistema brasileño en línea y el impacto global de la pandemia de COVID-19 en las notificaciones.** 2023. 86 p. Tesis Doctoral - Facultad de Enfermería de la Universidad de Sao Paulo, Riberón Preto, 2023.

**Justificación:** los acontecimientos adversos relacionados con medicamentos son una de las principales causas de muertes evitables en los sistemas de atención sanitaria y este problema se ha agravado aún más durante la pandemia de COVID-19 debido a la falta de pruebas sólidas sobre medicamentos eficaces para tratar la enfermedad. Además, uno de los principales obstáculos para comprender a fondo este fenómeno es el problema de la subnotificación, especialmente en los países de ingresos bajos y medios. **Objetivos:** Analizar el perfil y la ocurrencia de eventos adversos a medicamentos notificados por profesionales de la salud, pacientes y empresas/fabricantes en el sistema nacional de notificación en línea (NOTIVISA) en las cinco regiones brasileñas y evaluar el impacto de la pandemia de COVID-19 en las notificaciones de eventos adversos a medicamentos a las autoridades sanitarias a nivel mundial. **Método:** Para alcanzar los objetivos propuestos, se realizaron dos estudios. El primer estudio consistió en un estudio epidemiológico y se analizaron las notificaciones de eventos adversos a medicamentos ingresadas en la base de datos del sistema brasileño NOTIVISA, en el período comprendido entre el 18 de marzo de 2014 y el 04 de diciembre de 2018. Solo se seleccionaron los casos relacionados con eventos adversos a medicamentos y este proceso fue realizado por dos investigadores de forma independiente. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de resultado y predictoras de eventos adversos a medicamentos, características del paciente, región brasileña, grado de daño y clasificación del error de medicación. El segundo estudio consistió en una revisión sistemática de la literatura realizada en las bases de datos electrónicas: Medline, Embase, Cinalh, Scielo y literatura gris, utilizando los Descriptores en Ciencias de la Salud (DECs) y Medical Subject Heading (MeSH). La revisión se realizó según las directrices PRISMA-2020 y la selección de los estudios, así como la extracción de los datos, fueron realizadas por tres revisores independientes. El riesgo de sesgo se verificó mediante la herramienta ROBINS-I. **Resultados:** Se analizaron un total de 6.289 notificaciones y se observó un aumento creciente de su número hasta el año 2016, posteriormente, se detectó un descenso paulatino de las notificaciones de acontecimientos adversos a medicamentos en el periodo 2017 y 2018. Hubo una mayor frecuencia de notificaciones en la región sureste (48%)

y los casos correspondieron predominantemente a mujeres (52,1%), en el grupo de edad de 18 a 65 años (56,8%) y con neoplasias (22,9%). Además, el 96% ocurrieron durante la prestación de cuidados por un profesional, más del 78% ocurrieron en horario diurno y el 43% resultaron en lesiones leves. En la revisión sistemática se seleccionaron 6.014 artículos, de los que se eliminaron 1.863 duplicados. Tras el cribado, se excluyeron 4.143 por no cumplir los criterios de inclusión y ocho estudios fueron elegibles para el análisis cualitativo. No se encontraron publicaciones en la literatura gris que cumplieran los criterios de inclusión propuestos para esta revisión. Los estudios contemplan notificaciones de acontecimientos adversos a medicamentos procedentes de 13 países, incluyeron pacientes con una edad media de 55 años y sin comorbilidades. Cinco estudios evidencian que el número de notificaciones aumentó durante la pandemia en contraposición a otras dos publicaciones que señalan un mayor número de notificaciones antes de la pandemia. Además, en un estudio, el resultado no fue concluyente. En dos estudios, se identificó un alto riesgo de sesgo. **Conclusión:** Los resultados del estudio muestran que las notificaciones de ADE aumentaron durante la pandemia. En el período prepandémico, hubo un énfasis en la región sudeste, conocida como la más desarrollada, lo que provocó daños leves relacionados principalmente con errores en la administración de medicamentos, comprometiendo la seguridad de los pacientes. Es necesario reforzar la importancia de la monitorización y el descubrimiento real de la razón que llevó al aumento de las notificaciones durante el periodo pandémico, con el fin de mejorar los procesos sanitarios y la formación profesional para obtener cero daños evitables.

**Palabras clave:** Eventos Adversos; Medicamentos; Farmacovigilancia; COVID-19, Seguridad del Paciente.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Estratégia PICO. Ribeirão Preto, São Paulo, 2023	42
Quadro 2	Estudos incluídos e analisados na revisão sistemática (N = 8). Ribeirão Preto, São Paulo, 2023	55
Quadro 3	Risco de viés dos estudos incluídos na revisão. Ribeirão Preto, 2023	56

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos casos de EAM notificados no NOTIVISA, segundo sexo, faixa etária, etnia, diagnóstico médico e variáveis relacionadas aos EAM (N=6.289). Brasil, 2014 a 2018	47
Tabela 2	Distribuição do grau de dano dos eventos adversos ao medicamento notificados no NOTIVISA, segundo a região do país (N=6.289). Brasil, 2014 a 2018	50
Tabela 3	Distribuição do grau de dano dos eventos adversos ao medicamento notificados no NOTIVISA, segundo o tipo de erro de medicação (N=6.289). Brasil, 2014 a 2018	51
Tabela 4	Modelo de regressão logística multinomial das variáveis associadas ao grau de dano dos eventos adversos a medicamentos (N=6.289). Brasil, 2014 a 2018	52



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma de notificação de eventos adversos a medicamentos	31
Figura 2	Frequência de notificações de EAM no período de 2014 a 2018 (N= 6.289). Brasil, 2023	49
Figura 3	Frequência de notificações de EAM, segundo a região do país, no período de 2014 a 2018, (N= 6.289). Brasil, 2023	49
Figura 4	Distribuição dos casos de EAM notificados no NOTIVISA, segundo o grau do dano e período de ocorrência (N=6.277). Brasil, 2014 a 2018	50
Figura 5	Fluxograma da revisão sistemática do PRISMA	54
Figura 6	Diagrama de Causalidade (DAG). Québec City, 2023	57

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACODS	Authority, Accuracy, Coverage, Objectivity, Date, Significance
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BIC	<i>Bayesian Information Criterion</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COVID-19	<i>Coronavirus Disease</i>
DAG	<i>Directed Acyclic Graph</i>
DCNT	Doenças Crônicas Não transmissíveis
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DF	Distrito Federal
EA	Evento Adverso
EAM	Evento Adverso a Medicamento
EERP	<i>Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
ESPIN	Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional
EUA	Estados Unidos da América
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPVD	<i>French Pharmacovigilance Database</i>
GFARM	Gerência de Farmacovigilância
GEPeSP	Grupo de Estudos e Pesquisa em Segurança do Paciente
ISMP	Institute for Safe Medication Practices
IUCPQ	<i>l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec</i>
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
MHRA	<i>Medicines &amp; Healthcare products Regulatory Agency</i>
MS	Ministério da Saúde
NSP	Núcleos de Segurança do Paciente
OMS	Organização Mundial da Saúde

OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i>
PICO	População ou Problema, Intervenção, Controle ou Comparação, Desfecho ( <i>Outcomes</i> ).
PIMM	Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos
PNSP	Programa Nacional de Segurança do Paciente
PSP	Plano de Segurança do Paciente
PRISMA	Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análise
QC	Québec
QT	Queixa Técnica
RSI	Regulamento Sanitário Internacional
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias Tool To Assess Non-Randomized Studies Of Interventions</i>
Sars-Cov-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
UNESCO	<i>United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization</i>
UNHCR	<i>United Nations High Commissioner for Refugees</i>
UNICEF	<i>United Nations Children's Fund</i>
UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i>
USP	Universidade de São Paulo
VAERS	<i>Vaccine Adverse Events Report</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	25
1.1 Eventos adversos a medicamentos e a problemática da subnotificação.....	27
1.2 Farmacovigilância e sistemas de notificação de eventos adversos a medicamentos .....	30
1.3 Impacto da pandemia de COVID-19 nas notificações de eventos adversos a medicamentos.....	33
2. OBJETIVO.....	35
2.1 Objetivo geral.....	36
2.2 Objetivos específicos.....	36
3. MATERIAL E MÉTODO.....	37
3.1 definições.....	38
3.2 Estudo 1 – Estudo epidemiológico.....	38
3.2.1 Desenho do estudo.....	38
3.2.2 Local do estudo.....	39
3.2.3 Banco de dados.....	39
3.2.4 População e amostra.....	39
3.2.5 Variáveis .....	40
3.2.6 Análise de dados.....	40
3.2.7 Aspectos éticos.....	41
3.3 Estudo 2 – Revisão sistemática da literatura.....	42
3.3.1 Tipo de estudo.....	42
3.3.2 Questão norteadora.....	42
3.3.3 Critérios de elegibilidade dos estudos.....	43
3.3.4 Estratégia de busca .....	43
3.3.5 Extração dos dados .....	43
3.3.6 Variáveis.....	44
3.3.7 Avaliação do risco de viés.....	44
3.3.8 Análise estatística.....	45
4. RESULTADOS.....	46
4.1 Estudo 1: Estudo epidemiológico - Análise do banco de dados NOTIVISA.....	47
4.2 Resultados do estudo 2 – Revisão sistemática da literatura.....	53
4.2.1 Características dos estudos.....	53
4.2.2 Características do paciente.....	54

5. DISCUSSÃO.....	58
6. CONCLUSÃO .....	64
7. REFERÊNCIAS.....	66
APÊNDICE.....	74
ANEXO.....	82

## **Apresentação**

Em 2009, aos 16 anos de idade, iniciei o curso técnico em nutrição e dietética com o desejo de melhorar a saúde da população. Contudo, ao finalizar o curso, minha inquietação permaneceu e decidi avançar em minha formação por meio do ingresso no curso técnico em enfermagem. Concomitante, me engajei no curso de bombeiro civil e, ao iniciar as atividades de estágio no ambiente hospitalar, percebi que as questões ligadas à segurança do paciente permeavam todo o contexto do cuidado. Nos estágios me deparei com pacientes que não recebiam as orientações adequadas sobre os cuidados domiciliares com medicamentos e essa falha na comunicação resultava em perda de seguimento, em não adesão ao tratamento e em incidentes de segurança do paciente no ambiente domiciliar. Tais situações resultavam em piora da evolução clínica e em necessidade de internação hospitalar.

Tive uma experiência marcante, ao final do estágio no pronto atendimento ortopédico, junto a outra estudante realizamos o curativo de um paciente de 46 anos, após quatro cirurgias de reconstrução e laceração completa do membro superior direito devido à queda do motor do caminhão sobre o membro. Nas duas semanas seguintes, realizamos orientações específicas sobre os curativos realizados e cuidados domiciliares ao paciente e acompanhante. Ao final de aproximadamente 21 dias, o paciente apresentou melhora significativa com oclusão de 80% da lesão com presença de tecido revitalizado e nos agradeceu pela qualidade da assistência prestada. Na ocasião, afirmou que havia sido a primeira vez que foi acolhido e que sua evolução ocorreu em curto prazo. Ainda, verbalizou segurança em prosseguir com os cuidados em sua residência. Este momento marcou minha trajetória e mostrou que é possível fazer a diferença e oferecer cuidados seguros e centrados no paciente.

Em 2014, iniciei o curso de graduação Bacharelado e Licenciatura em Enfermagem na Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP/USP), ao longo do curso vivenciei inúmeras situações de danos evitáveis ocasionados por falhas na assistência ao paciente, incluindo erros de medicação. Me recorro de estar na enfermaria do hospital e após preparar o medicamento, observei um colaborador correndo em minha direção dizendo "acabo de administrar o medicamento e o paciente é alérgico, o que faço?". Imediatamente procuramos a enfermeira responsável pelo setor e o médico responsável pelo paciente foi comunicado. Destaco que na ocasião a instituição já contava com algumas barreiras sistêmicas voltadas para a prevenção de erros de medicação, tais como a identificação do leito e do próprio paciente sobre a alergia. Por esse motivo, me questionei: - Onde ocorreu a falha na segurança deste paciente?

Em outro momento pude presenciar um erro de prescrição relacionado à via incorreta de administração. O profissional de nível técnico, ao preparar o medicamento, reconheceu o erro e não prosseguiu com o preparo, repassando a enfermeira que conversou diretamente com o médico responsável. Felizmente o erro de prescrição foi interceptado antes que pudesse atingir o paciente, mas quantos erros similares ainda ocorrem nos serviços de saúde?

Me lembro também que os erros de dispensação eram corriqueiros e que muitos tinham o potencial de causar dano grave e fatal, incluindo, especialmente quando envolviam medicamentos potencialmente perigosos.

Estas experiências despertaram meu desejo por aprofundamento na temática e, em 2018, conquistei uma bolsa de estudos internacional e realizei intercâmbio acadêmico na *Université du Québec à Trois-Rivières*, Canadá (UQTR), com a Profa. Dra. Jacinthe Leclerc, epidemiologista e especialista em farmacovigilância. Durante os estudos sobre o tema e discussões com os grupos de pesquisa coordenados pela referida Professora, notei as lacunas ainda existentes, incluindo o não tratamento dos dados notificados nos sistemas de notificação de incidentes e eventos adversos, tanto pelos profissionais de saúde, como pela população em geral, além e do desconhecimento dessas pessoas sobre a importância da notificação desses eventos a fim de evitá-los.

Ao retornar para o Brasil, decidi me aprofundar na temática e iniciei o levantamento bibliográfico em 2019, almejando ingressar no Programa de Pós-graduação na EERP-USP. Concomitante iniciei a carreira profissional como enfermeira no resgate do Hospital São Francisco, atualmente Hapvida, e pude vivenciar na prática aquelas lacunas, incluindo a decisão de muitos profissionais de não notificar pela falta de tempo, esquecimento ou não achar importante, fatores que contribuíram para o direcionamento e aperfeiçoamento deste estudo.

Destaca-se também que em março de 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou o terceiro desafio global para a segurança do paciente denominado “Medicação sem Danos”, com o objetivo de reduzir em 50% os danos evitáveis relacionados ao uso de medicamentos em um período de cinco anos (WHO, 2017), fato este que reforçou a importância deste estudo.

Diante disto, em janeiro de 2020, ingressei na Pós-graduação no Programa Enfermagem Fundamental da EERP/USP, nível doutorado direto, e me tornei membro do Grupo de Estudo e Pesquisa em Segurança do Paciente (GEPeSP), além de manter a parceria iniciada em anos anteriores com o grupo de pesquisa canadense da *Université Laval em Québec City/Canadá*, na área de farmacovigilância e segurança do paciente. No mesmo ano iniciei o *Master of Business Administration* (MBA) em Gestão na Saúde, ao elencar a importância da gestão para que

melhorias sejam realizadas frente a segurança do paciente.

Em 2022 realizei intercâmbio no *Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ)* da *Université Laval* (Québec City/Canadá) e esta experiência me permitiu constatar que o foco na assistência medicamentosa segura muda a rotina do profissional e do paciente, por estar inserida em um hospital que visa a segurança medicamentosa do paciente. Participei de reuniões diárias de equipe sobre a temática e conversei com pacientes instigados pelos profissionais de saúde a questionar seu próprio cuidado, ajudando a barrar possíveis erros ligados a medicamentos, sendo evidenciado mais uma vez que é possível melhorar o cenário da farmacovigilância e ofertar o cuidado seguro.

Atualmente sou docente do curso técnico em enfermagem do Senac e procuro, continuamente, enfatizar a importância da qualidade e segurança nos processos de preparo e administração de medicamentos, bem como as estratégias de prevenção de eventos adversos à medicamentos com o propósito de formar recursos humanos em enfermagem aptos para gerenciar riscos relacionados aos cuidados em saúde.

Assim, prospecto que os resultados deste estudo contribuirão com a melhoria nas práticas relacionadas ao uso de medicamentos no cenário nacional e subsidiarão o apontamento de estratégias de mudanças no processo de formação dos profissionais de saúde na perspectiva da segurança do paciente.



# *1 Introdução e referencial teórico*

---

## 1. INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

Estima-se que 421 milhões de pessoas são hospitalizadas por ano ao redor do mundo e que, em média, uma em cada dez internações resulta em evento adverso (EA) (WHO, 2019b), definido como um incidente que causa dano ao paciente (OMS, 2009). No Reino Unido, um EA é notificado a cada 35 segundos, enquanto na Austrália, mais de 33.000 mortes são causadas por EAs evitáveis (WHO, 2017b). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), 42,7 milhões de EAs ocorrem durante a hospitalização todos os anos, sendo esses eventos considerados uma das dez principais causas de lesão grave e morte. Ainda, 64 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade são perdidos devido aos danos causados aos pacientes em decorrência do cuidado inseguro (WHO, 2019a).

Embora os EAs estejam presentes em todos os países, evidências sugerem que as nações classificadas como baixa e média renda são desproporcionalmente impactadas (WHO, 2020a). No Brasil, pesquisa realizada em três hospitais de ensino no Rio de Janeiro revelou taxa de 7,6% de danos causados aos pacientes em decorrência da assistência prestada nos serviços de saúde. Contudo, quando considerados os EAs evitáveis, a taxa foi mais elevada (66,7%) em comparação com as pesquisas internacionais (cerca de 50%). Ademais, dentre os 1.103 pacientes que sofreram pelo menos um EA, 8,5% evoluíram para o óbito (MENDES; PAVÃO; MARTINS; MOURA et al., 2013).

Tais números reforçam a hipótese de que os EAs são um problema de saúde pública importante e, ainda, negligenciado (ANVISA, 2019a). Diante desse cenário, a OMS estabeleceu a segurança do paciente como prioridade global de saúde e um componente essencial para a cobertura universal durante a 72ª Assembleia Mundial realizada em maio de 2019. Coube aos Estados membros reconhecerem a segurança do paciente como prioridade nas políticas e programas, promover a cultura de segurança, avaliar e medir a natureza e a magnitude dos EAs em todos os níveis da assistência, intensificar as pesquisas nessa área e formar futuras lideranças por meio da educação e treinamento (GAMEIRO, 2019; WHO, 2019b).

No Brasil, em consonância com as iniciativas globais da OMS, o Ministério da Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) lançaram o Programa Nacional de Segurança do Paciente em 1º de abril de 2013, com o objetivo de promover as estratégias voltadas para a prevenção e redução dos riscos associados à assistência à saúde. Dentre as estratégias destacam-se a importância da inclusão do tema no ensino e o incremento das pesquisas na área (BRASIL, 2013a).

Dentre os principais EAs, sobressaem-se os erros de medicação, que são considerados

uma das principais causas de danos evitáveis nos sistemas de assistência à saúde (SAS). Globalmente, o custo associado aos erros de medicação foi estimado em US \$42 bilhões anuais, o que corresponde a aproximadamente 1% do total das despesas globais em saúde (WHO, 2020a). Frente ao exposto, em 2017, a OMS lançou o terceiro desafio global para a segurança do paciente, denominado “Medicação sem danos”, com o objetivo de reduzir em 50% os danos graves e evitáveis associados ao uso de medicamentos em cinco anos. Tal desafio reflete a preocupação internacional com os riscos de danos evitáveis e com o desperdício de recursos que o gerenciamento inadequado do uso de medicamentos representa (WHO, 2017a).

Erros de medicação podem resultar em eventos adversos a medicamentos (EAM), os quais são definidos pela OMS (2009) como um dano sofrido por um paciente como resultado da exposição a um medicamento. De acordo com especialistas, os medicamentos resultam em pelo menos uma morte por dia e estima-se que 5% a 6% das hospitalizações são causadas pelo seu uso (ASSIRI; SHEBL; MAHMOUD et al., 2018). Também afirmaram que as taxas e a natureza dos danos diferem entre países e que a frequência e a gravidade dos eventos são motivo de preocupação (WHO, 2017a).

### **1.1 Eventos adversos a medicamentos e a problemática da subnotificação**

Nos EUA, cerca de 1,3 milhão de pessoas são acometidas por EAM todos os anos e tais eventos são responsáveis por quase 700.000 visitas ao departamento de emergência e por 100.000 hospitalizações (AHRQ, 2019). Um dos primeiros estudos conduzidos nesse país revelou que 6,5% dos pacientes hospitalizados apresentaram um EAM enquanto internados e que aproximadamente um terço destes eventos foi considerado evitável (CANO; ROZENFELD, 2009). Na Austrália, um estudo apontou que, dos 4.271 medicamentos administrados a 720 pacientes, houve pelo menos uma falha processual em 74,4%. Os pesquisadores também observaram um erro de administração em cada quatro doses aplicadas e que, do total de medicamentos administrados pela via intravenosa, o erro ocorreu em 70%. Além disso, 25,5% foram considerados graves e com probabilidade de causar danos permanentes (WESTBROOK; WOODS; ROB et al., 2010).

Em países de baixa renda, os pacientes apresentam duas vezes mais chances de apresentar um EAM, quando comparados àqueles que residem em países desenvolvidos (ASSIRI; SHEBL; MAHMOUD et al., 2018). No Brasil, estudo transversal de base populacional mostrou prevalência de 6,6% EAM; ainda, pessoas do sexo feminino, moradores das regiões Centro-Oeste e Nordeste, polifarmácia e automedicação foram variáveis associadas

aos danos. Além disso, os EAM resultaram, em sua maioria, em lesões leves, foram considerados evitáveis e estavam associados a medicamentos comumente utilizados pela população brasileira (SOUSA; FONTELES; MONTEIRO et al., 2018). Outro, estudo de base populacional empreendido por Arrais (2009) em Fortaleza - Ceará, detectou que a prevalência de EAM foi de 8%, sendo maior entre as mulheres (9,7%) e na faixa etária dos 50 a 64 anos (14,9%).

A OMS estimou que mais de 50% de todos os medicamentos são prescritos, dispensados ou vendidos de maneira inadequada e que metade dos pacientes não fazem uso correto desses produtos (WHO, 2023). Afirmou, igualmente, que as principais causas incluem polifarmácia; uso incorreto de antibióticos, com destaque para as dosagens inadequadas; indicação inapropriada de medicamentos injetáveis, quando formulações orais estão disponíveis e são mais apropriadas para o paciente; prescrição irracional e não baseada em diretrizes clínicas atuais; falta de adesão ao tratamento e automedicação.

Salienta-se que, no período de 2010 a 2013, 17 erros de medicação foram noticiados na mídia brasileira e 14 resultaram em danos graves (VOLPE; AGUIAR; PINHO; STIVAL et al., 2016). Estudo realizado por Silva et al. (2020), no período de março de 2014 a junho de 2019, 330.536 incidentes foram notificados no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA) da ANVISA. Destes, 2,4% foram atribuídos aos medicamentos e esta taxa foi considerada baixa devido à subnotificação, a qual representa um importante barreira para a compreensão das causas inerentes e para o planejamento das estratégias de prevenção em nível nacional (ANVISA, 2019a).

William Howard Wallace Inman foi o primeiro autor a apresentar, em 1976, as principais razões da subnotificação e denominou-as de “os sete pecados capitais” (INMAN, 1976). São eles:

1. Complacência: crença de que apenas medicamentos seguros são liberados para comercialização;
2. Receio: sentimento de apreensão diante do que se julga perigoso, ou seja, de ser relacionado em processo contestados;
3. Culpa: sentir-se responsável pelo dano causado ao paciente;
4. Ambição: anseio de publicar série de casos envolvendo danos aos pacientes ou benefício financeiro próprio;
5. Ignorância: crença de que apenas casos graves e inesperados devem ser notificados;
6. Insegurança: temor em notificar casos suspeitos;

7. Indiferença ou falta de interesse, ausência de tempo hábil e / ou outras justificativas relacionadas ao ato de não notificar.

Para Varallo et al. (2014), os principais motivos da subnotificação por profissionais da saúde, segundo os tipos apresentados por Innam (1976), foram: ignorância, indiferença e insegurança. Além destes, os pesquisadores também identificaram a falta de treinamento em farmacovigilância como um dos fatores que contribuem para a subnotificação de EAM.

Na revisão sistemática realizada por Al Dweik (2017), com o objetivo de determinar as barreiras e os motivos que influenciaram a notificação de EAM pelos consumidores, os autores descobriram que no Reino Unido, Holanda e Austrália a maioria dos pacientes desconhecia os sistemas, enquanto outros se mostraram confusos sobre o processo de notificação. Os pesquisadores concluíram que há a necessidade de apoiar os pacientes nesse processo de modo a aumentar a familiaridade das pessoas com os sistemas on-line disponíveis.

Os sistemas de notificação exercem papel preponderante na segurança do paciente porque permitem o aprendizado contínuo a partir dos erros e das falhas assistenciais. Além disso, tais sistemas são baseados nos princípios fundamentais de tornar os riscos visíveis e evitar o dano (ANVISA, 2019c; WHO, 2020a).

Do mesmo modo, Hoffmann et al. (2016) afirmaram que, ao relatar os EAM aos Ministérios da Saúde dos países, a população contribui com a identificação de reações adversas raras e/ou graves que ainda são desconhecidas, bem como com a realização de alterações nas informações de segurança dos produtos ou remoção do mercado, enriquecimento de dados internacionais sobre os benefícios, riscos e eficácia dos produtos para saúde e comunicação de informações atuais e precisas que possam auxiliar as pessoas em sua conscientização sobre a segurança dos medicamentos.

Conforme afirmado pela OMS (2020b), a informação contida em, ou extraída de, relatórios de incidentes de segurança do paciente pode ser utilizada, principalmente, com as finalidades de: (i) formular ações para prevenir (ou reduzir o risco de) um incidente; (ii) comunicar informações que possam levar à prevenção de um incidente semelhante em outros locais do sistema de saúde de um país, ou globalmente; (iii) somar a outros relatórios para produzir maior volume de dados capazes de proporcionar a máxima compreensão dos problemas existentes no sistema, os quais resultaram em dano (ou em risco); (iv) formação e educação; (v) investigação, desenvolvimento e melhoria; (vi) elaboração de relatórios públicos; e (vii) transparência na comunicação com os usuários dos Sistemas de Assistência à Saúde (SAS).

Todo profissional de saúde e consumidor é capaz de notificar (WHO, 2020b) e com base nas notificações, compete a ANVISA, em articulação com o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), monitorar os dados sobre os EAM e divulgar relatórios anuais sobre os danos ocorridos a partir da análise das notificações realizadas pelos serviços de saúde (BRASIL, 2013b). A esse processo denomina-se farmacovigilância.

## **1.2 Farmacovigilância e sistemas de notificação de eventos adversos a medicamentos**

Farmacovigilância é definida como a ciência e o conjunto de atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão, inefetividade terapêutica, erros de medicação, uso de medicamentos para indicações não aprovadas no registro, uso abusivo, intoxicações, interações medicamentosas e prevenção de eventos adversos ou quaisquer complicações relacionadas ao uso de medicamentos comercializados no mercado, verificando se os benefícios associados ao uso desses produtos são maiores que os riscos advindos do seu emprego (WHO, 2006). Cabe à farmacovigilância identificar, avaliar e monitorar a ocorrência dos eventos adversos relacionados aos medicamentos utilizados na população após o registro, sendo utilizados os sistemas de informação em saúde (SIS) (BRASIL, 2023).

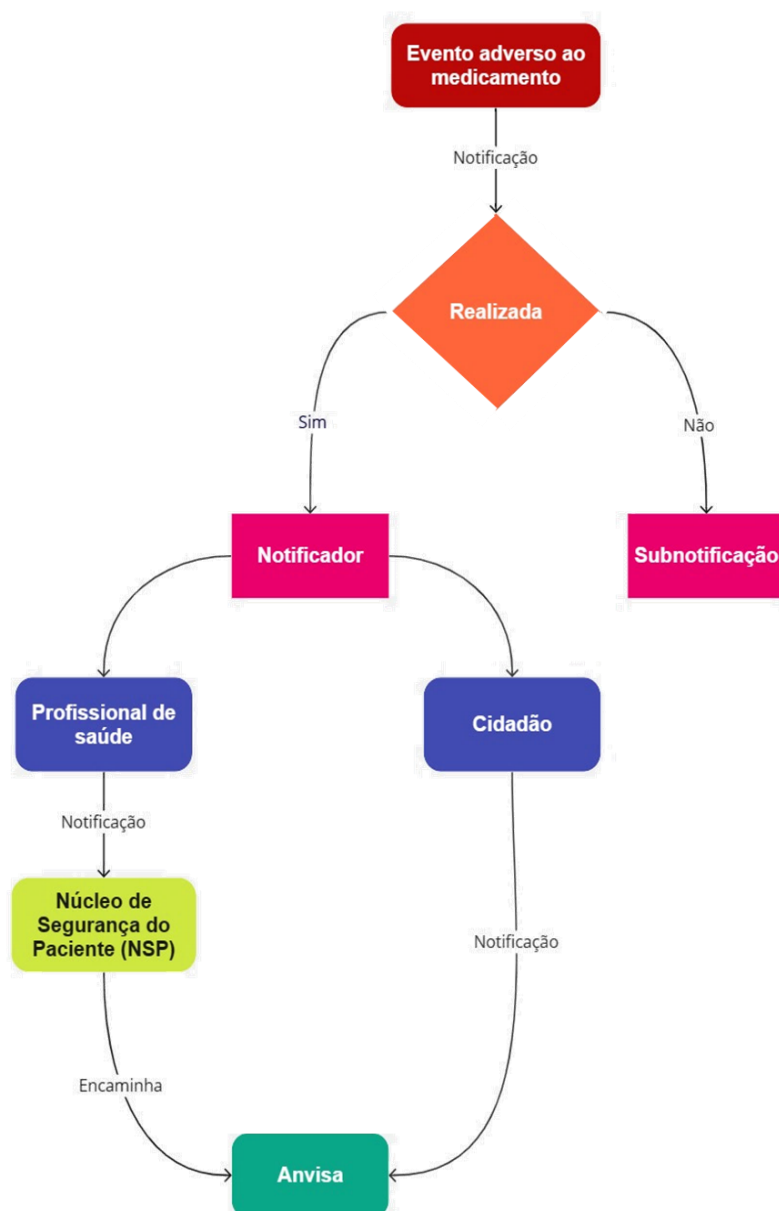
A OMS (2004) define SIS como um conjunto de componentes que atuam de forma integrada por meio de mecanismos de coleta, processamento, análise e transmissão de informações essenciais que irão subsidiar a tomada de decisão e aprimorar a efetividade dos serviços de saúde.

No Brasil, o primeiro SIS para gerir as notificações relacionadas a EAM foi criado por meio da portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009, sendo denominado NOTIVISA. Tal sistema informatizado foi formulado para receber notificações de incidentes, EAs em geral, queixas técnicas (QT), inefetividade terapêutica de medicamentos e erros de medicação que causaram ou não danos à saúde do paciente, tendo como notificadores o cidadão (clientes e familiares), profissionais da saúde (como enfermeiro, médico, farmacêutico entre outros) e empresas/fabricantes de medicamentos. Tais informações são utilizadas para subsidiar o SNVS na identificação de reações adversas ou efeitos não desejados dos produtos, para aperfeiçoar o conhecimento sobre os efeitos dos medicamentos e, quando indicado, para alterar recomendações sobre o uso e cuidados, de maneira a subsidiar as ações de promoção à saúde pública por meio da regulação dos produtos comercializados no país (ANVISA, 2019d; BRASIL, 2009).

Com o surgimento de novas demandas, em 2015 o NOTIVISA foi atualizado para a

versão 2.0 e foi adotado para potencializar o processamento de dados e maximizar as notificações através da reformulação do formulário de notificação, mantendo o mesmo grupo de notificadores (ANVISA, 2019d). Ainda, de acordo com o artigo nº 10 da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 36/2013, os NSP dos serviços de saúde devem notificar os EAM até o 15º dia útil do mês seguinte à ocorrência do evento e possuem até 72 horas para notificar óbitos relacionados aos EAM a ANVISA. Esses dados são acessados simultaneamente pelo Distrito Federal (DF), estados, municípios e pela própria ANVISA, de forma hierarquizada (BRASIL, 2013d; ANVISA, 2019d), conforme fluxograma de notificação (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de notificação de EAM. Ribeirão Preto, São Paulo, 2023



Fonte: Própria autora

Ressalta-se que, ao comparar o NOTIVISA com os sistemas de notificação da Espanha, União Europeia e Estados Unidos da América (EUA), verificou-se que o sistema brasileiro alcançou alto nível de performance nos indicadores examinados (MAIA; FREITAS; GALLO et al., 2018). Todavia, em 2019, o NOTIVISA foi substituído pelo VigiMed, o qual foi baseado em uma solução tecnológica da OMS, originalmente intitulada *VigiFlow*. O sistema foi criado para ser operado de forma intuitiva e de fácil navegação. É dotado de um conjunto de orientações sobre o preenchimento dos campos obrigatórios, permitindo a troca de dados entre autoridades sanitárias, empresas farmacêuticas e hospitais. O sistema é de baixo custo (US \$1.000 por ano) e é destinado especificamente para a notificação de EAM e vacinas. Conta com o padrão de transmissão de notificações harmonizado internacionalmente o que permitirá a qualificação das informações provenientes do Brasil para uso pela OMS, favorecendo, dessa forma, a análise de casos e a propositura de medidas específicas em escala global (ANVISA, 2019e; ANVISA, 2022).

De acordo com a ANVISA (2019b), a partir de 2016 observou-se aumento no número de notificações de EAM no sistema NOTIVISA, contudo em 2020 o *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) da Espanha, divulgou por meio do boletim nº 50, redução do número de notificações referindo estar relacionado a maior pressão exercida sobre os profissionais e ao colapso dos serviços de saúde durante as várias ondas da pandemia de COVID-19, repercutindo negativamente nas estratégias de melhoria da qualidade e segurança do paciente (STAINES; AMALBERTI; BERWICK et al., 2020; TAYLOR; KEPNER; GARDNER et al., 2020; BRASIL, 2020.; MELO; DUARTE; MORAES et al., 2021; ISMP, 2021). Ademais, o manejo farmacológico dos pacientes que apresentavam a doença era incerto e permanece alvo de investigação de EAs (CABRAL; PEREIRA; BORGES et al., 2020).

### **1.3 Impacto da pandemia de COVID-19 nas notificações de eventos adversos a medicamentos**

O manejo farmacológico dos pacientes diagnosticados com COVID-19 tem sido objeto de investigação e controvérsias. Dentre os medicamentos em uso pelos pacientes, há pouca evidência de 100% de eficácia em casos graves, o que ocasionou o uso experimental e compassivo de determinados medicamentos, com consequente dano aos pacientes, incluindo o prolongamento do tempo de internação e óbito (FIOCRUZ, 2022; ANVISA, 2021b; MELO; DUARTE; MORAES et al., 2021; BARACALDO-SANTAMARÍA; PABÓN-LONDOÑO;



ROJAS-RODRIGUEZ, 2022). Logo, o tratamento dos pacientes acometidos pela doença se tornou um desafio farmacológico (GRANDVUILLEMIN; DRICI; JONVILLE-BERA et al., 2021).

No estudo realizado por Cabral et al. (2020) no estado do Ceará, com a finalidade de avaliar as notificações de EAM no tratamento de COVID-19, foi constatada significativa subnotificação de EAM quando considerado o número de casos registrados no estudo, em relação a notificação do uso e dos eventos adversos a medicamentos utilizados no tratamento da COVID-19, em pacientes internados no Estado do Ceará, chamando a atenção para as incertezas no uso dos medicamentos utilizados no manejo da doença.

Durante a pandemia, a notificação voluntária de EAM foi a principal estratégia adotada pelos serviços de saúde para identificar novos EAM, contudo a subnotificação limitou a detecção e a avaliação dos riscos, bem como aumentou a exposição dos pacientes aos novos medicamentos (ANVISA, 2019b; MELO; DUARTE; MORAES et al., 2021; TAYLOR; KEPNER; GARDNER et al., 2020).

Em revisão sistemática da literatura realizada por Cortegiani et al. (2020), os pesquisadores investigaram a eficácia e a segurança da cloroquina para o tratamento da COVID-19, entretanto, não analisaram as estimativas globais de EAM e tampouco as notificações de EAM antes e durante a pandemia.

Destaca-se que, durante o processo de desenvolvimento dos medicamentos, tem-se por prioridade maximizar a eficácia e segurança, além de minimizar os riscos potenciais para danos aos pacientes. Contudo medicamentos como hidroxicloroquina, cloroquina, lopinavir e ritonavir foram aprovados ou receberam autorização de uso emergencial para o tratamento da COVID-19, apesar da falta de comprovação científica. Este cenário propiciou a ocorrência de EAM graves (HSU; MAO; LUI et al., 2021).

Verifica-se que a pandemia reforçou a importância de notificar quaisquer efeitos prejudiciais, especialmente dos medicamentos formulados para outros propósitos e, portanto, retirados de seu contexto habitual, pois o banco de dados constitui uma importante fonte de informações sobre onde e quando o paciente se encontra mais vulnerável, proporcionando o rastreamento, a análise e a propositura de melhorias nos processos da assistência segura (GRANDVUILLEMIN; DRICI; JONVILLE-BERA et al., 2021; ZEKARIAS; WATSON; VIDLIN et al., 2020; MAIA; FREITAS; GALLO et al., 2018).

Diante do exposto, o presente estudo foi delineado para responder às seguintes perguntas:

- Qual o perfil das notificações de EAM realizadas no Brasil antes da pandemia de

### COVID-19?

- Qual a o grau do dano desses eventos?
- Quais os erros de medicação mais notificados no Brasil?
- Qual é a distribuição regional dos casos de EAM no Brasil?
- Houve mudança no número de notificações de EAM no Brasil ao longo dos anos?
- Existem associações entre os EAM e as variáveis de interesse?
- Qual o impacto da pandemia de COVID-19 nas notificações de EAM em nível global?

*2 Objetivos*

---

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Analisar o perfil das notificações de eventos adversos a medicamentos provenientes do sistema on-line brasileiro e o impacto global da COVID-19 nas notificações.

### **2.2 Específicos**

1. Identificar e analisar associações entre os EAM notificados no NOTIVISA e as variáveis preditoras.
2. Analisar a distribuição anual dos casos de EAM notificados no NOTIVISA, segundo a região brasileira.
3. Analisar a distribuição dos casos de EAM notificados no NOTIVISA, segundo o grau de dano e a classificação do erro de medicação ao longo dos anos.
4. Avaliar o impacto da COVID-19 nas notificações de EAM, antes e durante a pandemia.

### *3 Materiais e métodos*

---

Para o alcance dos objetivos propostos, foram realizados dois estudos, os quais serão descritos adiante.

### 3.1 Definições

No presente estudo, as seguintes definições foram utilizadas, conforme a Classificação Internacional de Segurança do Paciente da OMS (2009) e Ministério da Saúde (BRASIL, 2013c):

- *Erro de prescrição*: Refere-se a um erro cometido pelo médico durante a elaboração da prescrição do medicamento.
- *Erro de transcrição*: Consiste na realização da cópia da prescrição realizada pela equipe médica para a equipe de enfermagem. Uma cópia da transcrição da prescrição é encaminhada à farmácia para dispensação e o documento original fica retido com a equipe médica e/ou de enfermagem.
- *Erro de dispensação*: Distribuição errônea do medicamento frente a relação descrita na prescrição, ocorrida pelos profissionais da farmácia, durante o processo de dispensa do medicamento.
- *Erro de administração*: Qualquer tipo de falha no processo de administração de medicamentos.
- *Erro de monitoramento*: Falha em analisar a adequabilidade e capacidade para identificar problemas com um tratamento prescrito, ou falha em usar os dados clínicos ou meios complementares de diagnóstico apropriados para a análise adequada da resposta do paciente ao tratamento prescrito.
- *Evento adverso*: Incidente que causa dano ao paciente.
- *Evento adverso a medicamento*: Dano sofrido por um paciente como resultado da exposição a um medicamento.
- *Farmacovigilância*: A ciência e atividades relacionadas com a detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos dos produtos farmacêuticos.

### 3.2 Estudo 1 – Estudo epidemiológico

#### 3.2.1 Desenho do estudo

Para alcançar os objetivos específicos 1 a 3, foi realizado estudo transversal de base

populacional, com análise das informações referentes aos EAM notificados no NOTIVISA 2.0, no período de 18 março de 2014 a 04 de dezembro de 2018, período que antecede a mudança do sistema de notificação de EAM para o Vigimed.

### **3.2.2 Local de desenvolvimento do estudo**

O estudo foi desenvolvido na Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP-USP), em parceria com o *Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec – (IUCPQ)* e *Département des Sciences Infirmières du Université Laval*, ambos do Canadá. Tal parceria permitiu a criação de novas ligações entre o IUCPQ e a EERP-USP e a contribuição com as pesquisas na área de segurança no uso de medicamentos em nível internacional. Notavelmente, a EERP-USP é um Centro Colaborador da OPAS / OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem e possui fortes vínculos com a OPAS, que reconhece esse tópico como de importância global, além de fornecer uma via de tradução direta para este estudo.

O Brasil está localizado na América do Sul, com extensão territorial de 8.510.820,623 km<sup>2</sup>. Segundo o último censo, o país apresenta população total de 213, 3 milhões, Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,759, Produto Interno Bruto (PIB) per capita de R\$ 35.935,74 e crescimento de 2,9% (IBGE, 2023).

### **3.2.3 Banco de dados**

O banco de dados foi disponibilizado pela Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde da Anvisa, em formato de arquivo Excel, sem identificação dos pacientes envolvidos e contendo todas as notificações de incidentes de segurança do paciente, incluindo os EAM, do período de 18 março de 2014 a 04 de dezembro de 2018.

Em seguida, procedeu-se à triagem dos dados de modo a selecionar apenas os casos envolvendo eventos adversos com medicamentos e tal processo foi realizado por duas pesquisadoras de forma independente (JMG e GRMS).

### **3.2.4 População e amostra**

A população do estudo foi constituída por 264.590 notificações de incidentes em geral, dos quais 16.383 (6,1%) eram referentes a eventos adversos e 6.289 (2,3%) relacionadas aos

EAM. Tais eventos foram notificados por profissionais da saúde, usuários dos serviços e empresas/fabricantes. Foram excluídas as notificações que não se relacionavam especificamente com danos causados pelo uso de medicamentos.

Os EAM foram classificados conforme a classificação da OMS (WHO, 2009), quais sejam: (i) erros de prescrição, (ii) erros de transcrição, (iii) erros de dispensação, (iv) erros de administração, (v) erros no monitoramento, e (vi) outros.

### 3.2.5 Variáveis

Desfecho: Número de notificações de EAM.

Preditoras:

- Características do paciente – Sexo: Feminino ou masculino; Faixa etária: < 18 anos, 18 a 65 anos e > 65 anos (segundo a classificação nacional, Brasil); Etnia: Branco, negro e outros; Diagnóstico médico (segundo a CID-10).
- Variáveis relacionadas aos EAM: Período de ocorrência (Diurno - 7h às 19h; Noturno - 19h às 7h e não informado); Fase da assistência (durante a prestação de cuidados; na admissão ou consulta; na alta, transferência, acompanhamento pós alta; não estava internado); Tipo de serviço (hospital; ambulatório e outros) e unidade de saúde (setores de internação; unidades de terapia intensiva; urgência e emergência; radiologia; ambulatório; centro-cirúrgico; não informado e outros).
- Regiões brasileira: Norte, Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste e Sul.
- Grau do dano: Nenhum, leve, moderado, grave e óbito (WHO, 2009).
- Classificação de erro do EAM: Erros de prescrição, transcrição, dispensação, administração, monitoramento e outros (WHO, 2009).

Outras informações referentes aos EAM não mencionados acima, não estavam presentes no banco de dados.

### 3.2.6 Análise de dados

Inicialmente, os dados foram analisados e apresentados na forma de frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre EAM e as variáveis preditoras foi verificada por meio dos testes de Qui-quadrado e da medida de associação *odds ratio*.

Foram utilizadas as variáveis de resposta sim ou não para categorizar os dados relacionados a classificação do erro de medicação da OMS (2009). Para categorizar o grau de dano, optou-se pelo uso de logits cumulativos, sendo = 1 (Nenhum), 2 (Leve), 3 (Moderado)



e 4 (Grave/Óbito).

Com a finalidade de verificar o grau de dano (Nenhum, Leve, Moderado, Grave/Óbito), a análise de regressão logística multinomial foi conduzida. Como se trata de uma variável ordinal, optou-se pelo uso de logitos cumulativos e cruzamento com as variáveis preditoras mencionadas abaixo.

Como variáveis preditoras do modelo, foram utilizadas as seguintes: Sexo (Feminino, Masculino), Período de Ocorrência (Dia, Noite/Madrugada), Faixa Etária (<18, 18 a 65, >65), Região (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sul, Sudeste), Etnia (Branca, Negra, Outras), Diagnóstico Médico (Doenças do aparelho circulatório, Doenças do aparelho circulatório, Doenças do aparelho digestivo, Doenças do aparelho respiratório, Doenças do sistema nervoso, Neoplasias [tumores] e Outras), Serviço de Saúde (Ambulatório, Hospital, Outros), Fase de Assistência (Na admissão ou consulta, Durante a prestação de cuidados, Na alta/transferência/acompanhamento pós-alta, Não estava internado), Unidade de Saúde (Setores de Internação, Unidade de Terapia Intensiva ([adulto / pediátrico / neonatal], Urgência / Emergência, Centro Cirúrgico, Radiologia, Outros), Mês, Ano, Erro de Prescrição (Sim, Não), Erro de Dispensação (Sim, Não), Erro de Administração (Sim, Não) e Outros tipos (Sim, Não).

Para tratar os dados faltantes, foi utilizado o procedimento de imputação de dados. Para cada um dos modelos imputados, foi realizado ajuste de modelo logístico multinomial de *Odds* proporcionais. Neste modelo, a seleção da inclusão e exclusão das variáveis preditoras foi realizada por meio do Critério de Informação Bayesiana (BIC). Visto que os valores iniciais para os procedimentos podem ser distintos, podem ocorrer eventuais diferenças entre as variáveis selecionadas em cada procedimento de imputação. O critério para definir as variáveis selecionadas para o ajuste final consistiu em verificar se estas formas eram estatisticamente significantes em mais de 50% dos modelos imputados (VAN BUUREN, 2018).

No ajuste final, novo procedimento de imputação foi conduzido com as variáveis selecionadas na etapa anterior. No modelo final, foram calculadas as Razões de Chances (*Odds Ratio* - OR) correspondentes a partir dos parâmetros obtidos do modelo.

Foram utilizadas como categorias de referências o ano 2014, não ocorrência do erro de medicação; diagnóstico relacionado ao sistema circulatório, etnia branca, período noturno, região centro-oeste, fase da assistência durante a prestação de cuidados e serviço de saúde o ambulatório.

Todas as análises foram realizadas através do programa R (R CORE TEAM, 2021) com um nível de significância de 5% ( $\alpha = 0.05$ ).

### 3.2.7 Aspectos éticos

O estudo foi desenvolvido de modo a garantir o cumprimento dos preceitos da Resolução CNS nº 510/2016 sobre a ética na pesquisa no Brasil, conforme artigo IV. Por se tratar de análise secundária de bancos de dados, com informações agregadas, sem possibilidade de identificação individual, foi solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo sob o CAAE 39892620.8.0000.5393, parecer nº4.499.833 (ANEXO A).

### 3.3 Estudo 2 – Revisão sistemática da literatura

Com o propósito de alcançar o último objetivo específico, revisão sistemática da literatura foi realizada, conforme detalhada a seguir.

#### 3.3.1 Tipo de estudo

Revisão sistemática da literatura foi conduzida conforme as diretrizes PRISMA-P (PAGE et al., 2021) e com as recomendações do Manual Cochrane para revisões sistemáticas (COCHRANE, 2020). A revisão foi realizada na EERP/USP, em parceria com o *Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec* (IUCPQ) da *Université Laval*, localizado na província de Québec, Canadá. Destaca-se que o protocolo da revisão sistemática foi publicado em 2021 no periódico *Global Academic Nursing Journal* (GONELLA et al., 2021) e registrado no Prospero ID: CRD42021251011 (ANEXO B).

#### 3.3.2 Questão norteadora

A pergunta da revisão foi elaborada conforme a estratégia PICO (AKOBENG, 2005) (Quadro 1):

Quadro 1. Estratégia PICO. Ribeirão Preto, São Paulo, 2023

Acrônimo	Significado	Estratégia
P	População	Pessoas em tratamento medicamentoso
I	Intervenção	Período da pandemia da Covid-19 (2020 e 2021)

C	Comparação	Notificação de EAM antes e durante a pandemia da COVID-19
O	Desfecho	EAM notificados às autoridades reguladoras nacionais

Fonte: Própria autora

Logo, a questão norteadora desta revisão foi: Qual a variação no número de casos notificados de EAM antes e durante a pandemia de COVID-19 em nível global?

### 3.3.3 Critérios de elegibilidade dos estudos

A população alvo foi o ser humano em uso de qualquer tipo de tratamento farmacológico, ou seja, não apenas medicamentos utilizados durante a pandemia, vítima de EAM, cujo caso foi notificado no período que antecede a pandemia da COVID-19 e durante a crise sanitária (WHO, 2022).

Foram incluídos todos os estudos observacionais publicados entre 01 de janeiro de 2020 (pré-pandemia) a 16 de julho de 2021 (durante a pandemia), independente do período de coleta de dados dos estudos. Também foram incluídas na revisão cartas aos editores e editoriais.

Foram excluídos os relatórios de análises legais, declarações consensuais, relatórios de casos únicos, bem como quaisquer ensaios clínicos sobre a eficácia dos tratamentos contra a Sars-Cov-2. Esse critério priorizou estudos próximos à realidade, evitando vieses de seleção.

### 3.3.4 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi desenvolvida com auxílio de um bibliotecário especialista da *Université Laval* (Québec, Canadá), utilizando as bases de dados Medline, Embase, Cinalh e Scielo. Foram utilizados os operadores booleanos AND e OR e os descritores em saúde disponíveis em Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no *Medical Subject Heading* (MeSH), quais sejam: “*Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions*”, “*Medication Errors*”, “*Health Services Research*”, “*Government Agencies*”, “*Public Health Administration*”, e “*Adverse Drug Reaction Reporting Systems*” (APÊNDICE A).

Foi realizada também busca na literatura cinzenta, como relatórios de autoridades reguladoras nacionais, incluindo Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP) do Canadá, Brasil, Espanha e Estados Unidos, da *Food and Drug Administration* (FDA), da *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) da Administração de Bens Terapêuticos do Reino Unido e da Administração de Bens Terapêuticos (TGA) da Austrália. As restrições linguísticas não foram aplicadas e a tradução foi realizada se necessário.

As referências foram importadas para o software Covidence, que permite o gerenciamento na íntegra das referências, desde a remoção das duplicatas, triagens (título e resumo, leitura na íntegra, referências em conflitos e extração das referências) por mais de um revisor.

### **3.3.5 Extração dos dados**

O título e o resumo dos documentos triados foram analisados por dois revisores independentes (JMG e ARR) para determinar a elegibilidade. Foi realizada extração piloto através do instrumento elaborado pelo autor (APÊNDICE B), com 20 estudos selecionados de forma aleatória para sanar dúvidas emergentes visando um processo de revisão segura e balizada entre os revisores. Qualquer desacordo foi resolvido por meio de discussão com um terceiro revisor com experiência no tema e em revisão sistemática (JL). Em seguida, os textos selecionados foram lidos na íntegra.

### **3.3.6 Variáveis**

As seguintes variáveis foram extraídas dos estudos selecionados:

- Caracterização dos estudos: país, tipo de estudo, período de coleta;
- Tendência do número de notificações de EAM: aumentou, diminuiu ou manteve-se;
- Caracterização dos pacientes envolvidos nos EAM: idade, presença de comorbidades e se medicamentos em uso, quais (classe profilática), antes/durante a pandemia de COVID-19;
- Variáveis relacionadas às notificações de EAM: país/estado/região; grau do dano, de acordo com a classificação da OMS: nenhum, leve, moderado, grave, óbito (WHO, 2009); base de dados nacional de notificação e aprendizagem, de acordo com a descrição expressa no texto.

Os dados quantitativos foram extraídos dos estudos selecionados utilizando planilhas do Excel (APÊNDICE B). Esse processo foi realizado de forma independente pelas duas revisoras (JMG e ARR).

### **3.3.7 Avaliação do risco de viés**

Foi utilizada a ferramenta de análise de estudos de intervenção não randomizados (ROBINS-I), a qual fornece estrutura para a análise da estimativa do efeito de uma

intervenção/observação experimental, em comparação com outra, em um desfecho específico (STERNE; HERNÁN; ALEENAN; REEVES et al., 2020). Os domínios e viés abrangidos por esta ferramenta são:

- 1) Pré-intervenção: viés relacionado à confusão e seleção dos participantes do estudo;
- 2) Intervenção/exposição: viés na classificação de intervenções/exposição;
- 3) Pós-intervenção: viés relacionado a desvios das intervenções pretendidas, falta de dados, na medição do desfecho e na seleção do resultado relatado.

Cada domínio foi julgado por seu risco de viés ser baixo, moderado, grave, crítico ou "sem informação" se aplicável (STERNE; HERNÁN; ALEENAN; REEVES et al., 2020).

Para os estudos da literatura cinzenta, carta aos editores e editoriais foi utilizada a lista de verificação *Authority, Accuracy, Coverage, Objectivity, Date e Significance* (AACODS) (TYNDALL, 2010).

Três revisores independentes (JMG, ARR e JL) avaliaram o risco de viés em todos os documentos selecionados.

### **3.3.8 Análise estatística**

Foram realizadas análises descritivas para resumir as variáveis quantitativas extraídas dos documentos selecionados para esta revisão e os resultados foram apresentados por meio de tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). Os dados qualitativos, ou seja, interpretação final dos autores com intervalos de confiança, e os editoriais foram extraídos e classificados como: 1) Aumento do número de notificações de EAM; 2) Diminuição do número de notificações de EAM; 3) As notificações de EAM permaneceram inalteradas durante vs. Pré-pandemia de COVID-19. Os resultados também foram apresentados por meio do fluxograma PRISMA 2020 (PAGE et al., 2021).

## *4 Resultados*

---

## Resultados

### 4.1 Estudo 1: Estudo epidemiológico - Análise do banco de dados NOTIVISA

Das 264.590 notificações gerais de incidentes de segurança do paciente, 16.383 eram referentes a eventos adversos e destes, 38,3 % (6.289) estavam relacionados ao uso de medicamentos. Em relação ao perfil dos pacientes que sofreram EAM, mais da metade era do sexo feminino (3.278; 52,1%), na faixa etária de 18 a 65 anos de idade (3.686; 56,8%), da etnia branca (1.877; 60,3%) e com presença de comorbidades (2.760; 43,8%), sendo a neoplasia a mais prevalente (1.442; 22,9%). Ainda, 96,0% (6.038) ocorreu durante a prestação da assistência a pacientes internados e no período diurno (4.449; 70,7%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos casos de EAM notificados no NOTIVISA, segundo sexo, faixa etária, etnia, diagnóstico médico e variáveis relacionadas aos EAM (N=6.289). Brasil, 2014 a 2018

Variáveis preditoras	Frequência	
	n	%
<b>Caracterização dos pacientes</b>		
<i>Sexo</i>		
Feminino	3.278	52,2
Masculino	3.011	47,8
<i>Idade*</i>		
< 18 anos	804	12,7
18 a 65 anos	3.686	58,6
> 65 anos	1.799	28,7
<i>Etnia*</i>		
Branca	1.877	60,5
Negra	1.200	38,6
Outros	31	0,9
<i>Diagnóstico médico, segundo a CID-10*</i>		
Outros	2.760	43,9
Neoplasias	1.442	22,9
Doenças do aparelho respiratório	672	10,7
Doenças do aparelho circulatório	617	9,8

Continua

		Continuação
Doenças do aparelho digestório	473	7,5
Doenças do sistema nervoso	325	5,2
<b>Variáveis dos eventos adversos a medicamento</b>		
<b><i>Período de ocorrência</i></b>		
Diurno (7h às 19h)	4.449	70,7
Noturno (19h às 7h)	1.234	19,6
Não informado	606	9,7
<b><i>Fase da assistência</i></b>		
Durante a prestação de cuidados	6.038	96,0
Não estava internado	115	1,8
Na admissão ou consulta	100	1,6
Na alta/Transferência/Acompanhamento pós-alta	36	0,6
<b><i>Tipo de serviço</i></b>		
Hospital	5.348	85,1
Outras	623	9,9
Ambulatório	318	5,0
<b><i>Unidade de saúde</i></b>		
Setores de internação	3.122	49,7
Não informado	943	15,0
Unidades de terapia intensiva (Adulto/pediátrico/neonatal)	869	13,8
Outros	372	5,9
Urgência e emergência	305	4,8
Radiologia	285	4,5
Ambulatório	281	4,5
Centro cirúrgico	112	1,8

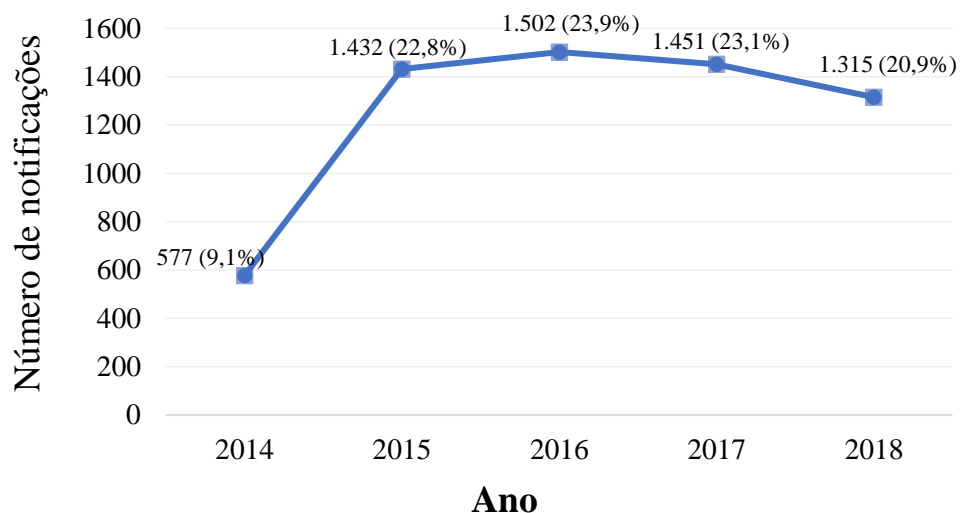
Fonte: Própria autora

\*Missings.

Os resultados também revelam que a frequência de notificações de EAM foi maior no ano de 2016 (1.502; 23,9%) quando comparada aos demais períodos (Figura 2), e que a região sudeste foi responsável por 48% (n=3.010) das notificações (Figura 3).

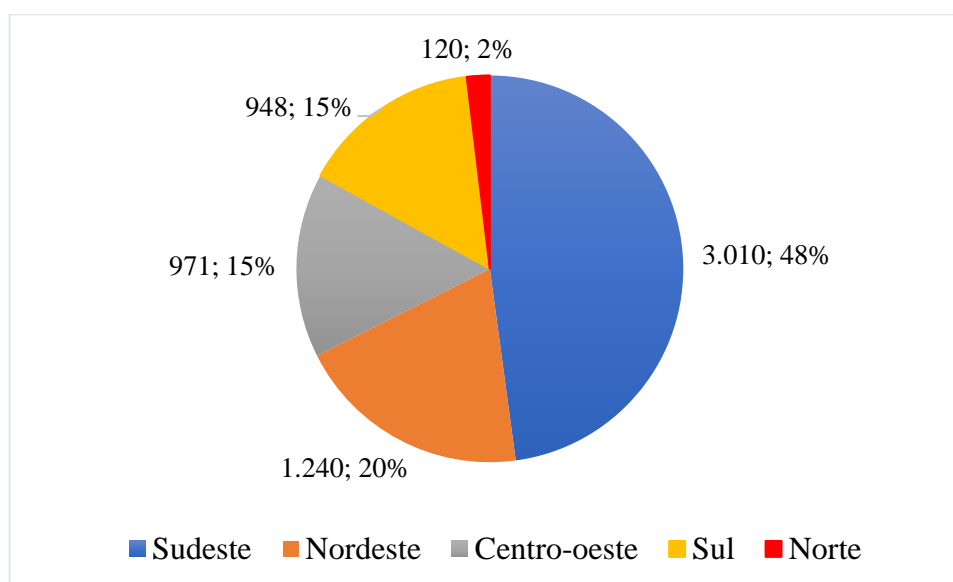


Figura 2 – Frequência de notificações de EAM no período de 2014 a 2018 (N= 6.289). Brasil, 2023



Fonte: Própria autora

Figura 3 – Frequência de notificações de EAM, segundo a região do país, no período de 2014 a 2018, (N= 6.289). Brasil, 2023



Fonte: Própria autora

Do total de 6.289 EAM notificados no Brasil no período de 2014 a 2018, a maioria não resultou em dano direto ao paciente, segundo a classificação da OMS. Contudo, 140 (2,2%) causou dano grave ou ocasionou a morte do paciente. Ademais, a maior ocorrência de EAM

(3.010; 47,8%) foi na região sudeste do país (Tabela 2).

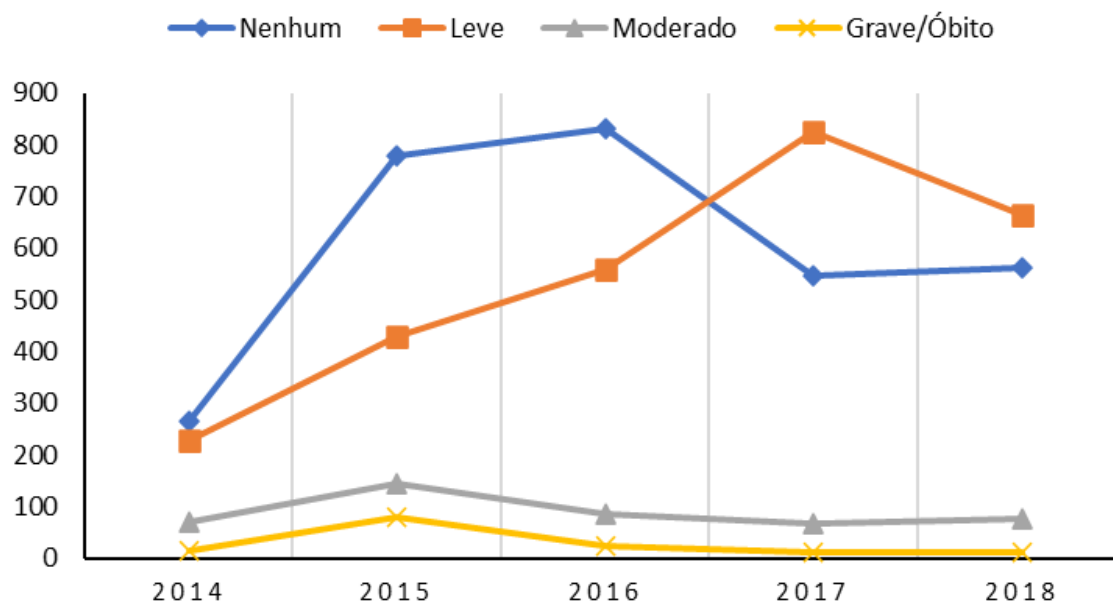
Tabela 2 - Distribuição dos eventos adversos à medicamentos notificados no NOTIVISA, segundo a região do país (N=6.289). Brasil, 2014 a 2018.

Variáveis	Grau do Dano									
	Nenhum		Leve		Moderado		Grave/Óbito		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Região do país</i>										
Sudeste	1.401	46,5	1.281	42,6	227	7,5	101	3,4	<b>3.010</b>	<b>47,8</b>
Nordeste	627	50,6	553	44,6	47	3,8	13	1	<b>1.240</b>	<b>19,7</b>
Centro-oeste	513	52,8	367	37,8	80	8,2	11	1,1	<b>971</b>	<b>15,4</b>
Sul	382	40,3	470	49,6	84	8,9	12	1,3	<b>948</b>	<b>15</b>
Norte	70	58,3	42	35	5	4,2	3	2,5	<b>120</b>	<b>1,9</b>
<b>Total</b>	<b>2.993</b>	<b>47,5</b>	<b>2.713</b>	<b>43</b>	<b>443</b>	<b>7</b>	<b>140</b>	<b>2,2</b>	<b>6.289</b>	<b>99,8</b>

Fonte: Própria autora

Observa-se também aumento no número de danos leves e estabilização dos casos moderados e graves (Figura 4).

Figura 4 – Distribuição dos casos de EAM notificados no NOTIVISA, segundo o grau do dano e período de ocorrência (N=6.277). Brasil, 2014 a 2018



Fonte: Própria autora

A tabela 3 revela que o maior número de erros de medicação foi classificado como outros, representando 21,1% (n=1.322) dos casos. Ademais, tais erros resultaram em danos graves ou óbito de nove (0,7%) pacientes. Já os erros de administração de medicamentos 1.312 (21%), resultaram em 448 (34%) danos leves e 94 danos grave/óbito.

Tabela 3 - Distribuição do grau de dano dos eventos adversos à medicamentos notificados no NOTIVISA, segundo o tipo de erro de medicação (N=6.289). Brasil, 2014 a 2018

Tipo de erro de medicação	Grau do Dano									
	Nenhum		Leve		Moderado		Grave/Óbito		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Erro de Prescrição</i>										
Sim	533	73,2	118	16,2	46	6,3	32	4,4	<b>729</b>	<b>11,5</b>
Não	2.460	44,2	2.595	46,7	397	7,1	108	1,9	<b>5.560</b>	<b>88,4</b>
<i>Erro de Transcrição</i>										
Sim	14	63,6	5	22,7	2	9,1	1	4,5	<b>22</b>	<b>0,4</b>
Não	2.970	47,5	2.708	43,2	441	7	139	2,2	<b>6.267</b>	<b>99,6</b>
<i>Erro de Dispensação</i>										
Sim	617	87,5	73	10,4	12	1,7	3	0,4	<b>705</b>	<b>11,3</b>
Não	2.376	42,6	2.640	47,3	431	7,7	137	2,5	<b>5.584</b>	<b>88,7</b>
<i>Erros de Administração</i>										
Sim	616	46,7	448	34,0	160	12,1	94	7,1	<b>1.318</b>	<b>21</b>
Não	2.377	47,8	2.265	45,6	283	5,7	46	0,9	<b>4.971</b>	<b>79</b>
<i>Erro de Monitoramento</i>										
Sim	4	50,0	3	37,5	1	12,5	0	0	<b>8</b>	<b>0,2</b>
Não	2.989	47,6	2.710	43,1	442	7	140	2,2	<b>6.281</b>	<b>99,8</b>
<i>Outros</i>										
Sim	320	24,2	910	68,8	83	6,3	9	0,7	<b>1.322</b>	<b>21,1</b>
Não	2.673	53,8	1.803	36,3	360	7,2	131	2,6	<b>4.967</b>	<b>78,9</b>

Fonte: Própria autora

As variáveis foram imputadas e ajustadas 10 vezes, sendo selecionadas por meio do BIC, as seguintes frequências: ano (n=8), diagnóstico (n=10), etnia (n=7), faixa etária (n=3), fase da assistência (n=7), período de ocorrência (n=7), serviço de saúde (n=10), erro de administração (n=10), erro de dispensação (n=10), outros erros (n=10), erro de prescrição

(n=10) e região do país(n=7).

A tabela 4 mostra que os pacientes atendidos nos serviços de saúde no ano de 2017 e da etnia negra apresentaram menor chance de EAM (OR=0,68; IC95%: 0,48-0,95; p-valor: 0,02). Já o erro de dispensação (OR=8,35; IC95%: 5,80-12,03; p-valor: 0,00) e residência na região Nordeste (OR=5,03; IC95%: 3,47-7,30; p-valor: 0,00) foram fatores que aumentaram as chances de ocorrência de EAM entre os anos de 2014 a 2018.

Tabela 4 - Modelo de regressão logística multinominal das variáveis associadas ao grau de dano dos eventos adversos a medicamentos (N=6.289). Brasil, 2014 a 2018

Variáveis preditoras*	Estimativa	EP	Estatística	p-valor	IC 95%		OR
<b>Ano</b>							
2015	-0,26	0,17	-1,55	0,12	0,54	1,07	0,76
2016	-0,03	0,17	-0,22	0,82	0,68	1,34	0,96
2017	-0,37	0,17	-2,22	<b>0,02</b>	0,48	0,95	0,68
2018	-0,27	0,17	-1,59	0,11	0,53	1,06	0,75
<b>Etnia</b>							
Negra	-0,43	0,09	-4,50	<b>0,00</b>	0,53	0,78	0,64
Outras	0,28	0,39	0,73	0,46	0,61	2,88	1,33
<b>Diagnóstico</b>							
Sistema Digestório	0,66	0,20	3,30	<b>0,00</b>	1,31	2,90	1,95
Sistema Respiratório	0,57	0,19	2,92	<b>0,00</b>	1,20	2,59	1,76
Sistema Nervoso	0,76	0,23	3,29	<b>0,00</b>	1,36	3,40	2,15
Neoplasias	0,02	0,17	0,11	0,91	0,71	1,45	1,02
Outras	0,67	0,16	4,17	<b>0,00</b>	1,43	2,70	1,97
<b>Fase da assistência</b>							
Admissão/Consulta	0,20	0,32	0,61	0,53	0,64	2,33	1,22
Alta/Transferência/ Pós alta	-0,09	0,49	-0,19	0,84	0,34	2,38	0,90
Não estava internado	-0,93	0,34	-2,71	<b>0,00</b>	0,20	0,77	0,39
<b>Período de ocorrência</b>							
Dia (07h – 19h)	0,25	0,10	2,50	<b>0,01</b>	1,02	1,56	1,28
<b>Serviço de Saúde</b>							
Hospital	-0,52	0,16	-3,20	<b>0,00</b>	0,42	0,81	0,58

Continua

	Continuação						
Outros	0,48	0,23	2,07	<b>0,04</b>	1,02	2,54	1,61
<b>Classificação do erro</b>							
Prescrição	0,57	0,15	3,71	<b>0,00</b>	1,31	2,41	1,78
Dispensação	2,12	0,18	11,41	<b>0,00</b>	5,80	12,03	8,35
Administração	-0,19	0,10	-1,84	0,06	0,66	1,01	0,82
Outros	-0,39	0,10	-3,89	<b>0,00</b>	0,55	0,82	0,67
<b>Região</b>							
Nordeste	1,61	0,18	8,52	<b>0,00</b>	3,47	7,30	5,03
Norte	0,54	0,26	2,05	<b>0,04</b>	1,02	2,89	1,72
Sudeste	0,478	0,12	3,68	<b>0,00</b>	1,25	2,08	1,61
Sul	0,16	0,15	1,08	0,27	0,87	1,58	1,18

Fonte: Própria autora

\*Grau de liberdade (gl) = 98,0484 para todas as variáveis; EP: Erro Padrão; IC: Intervalo de Confiança de 95%; OR: *Odds Ratio*.

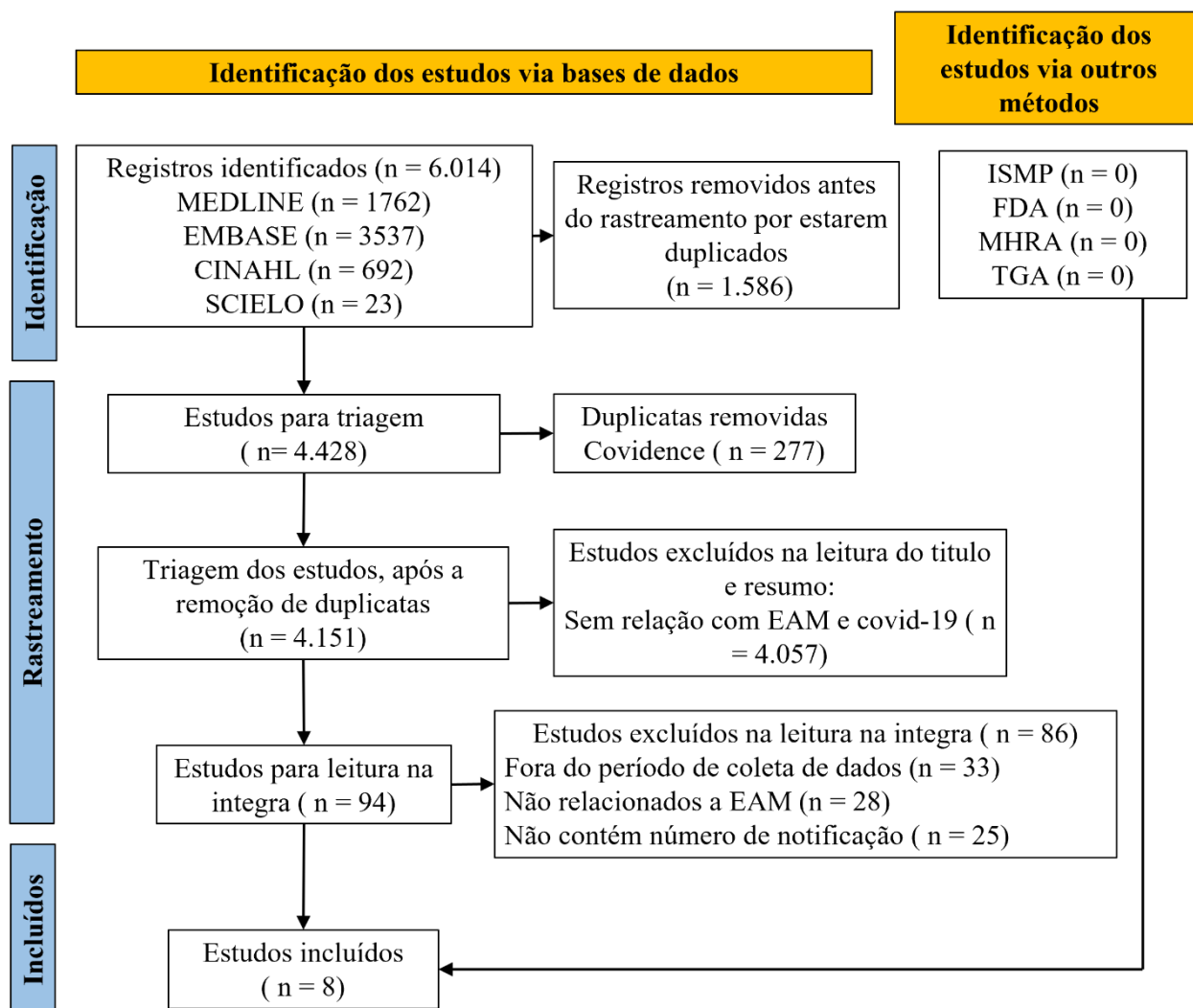
O negrito foi utilizado para destacar os resultados significativos do ponto de vista estatístico.

## 4.2 Resultados do estudo 2 – Revisão sistemática da literatura

### 4.2.1 Características dos estudos

Um total de 6.014 estudos foram identificados pela estratégia de busca (Figura 5); 1.863 duplicatas foram removidas e 4.151 estudos foram selecionados para leitura de títulos e resumos. Após triagem, 4.143 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, totalizando oito estudos para extração de dados. Não foram encontradas publicações na literatura cinzenta que contemplassem os critérios de inclusão propostos para esta revisão. Ao final, foram analisados oito artigos, contabilizando 1.113.307 notificações de EAM (Quadro 2).

Figura 5. Fluxograma da revisão sistemática do PRISMA



Fonte: Adaptado de Page, et al. (2021)

#### 4.2.2 Características do paciente

Os estudos incluíram pacientes com idade média de 55 anos, oriundos de 13 países, contemplando os continentes Americano, Europeu e Asiático. As comorbidades apresentadas se enquadram nos sistemas anatômicos digestório, nervoso, renal, muscular e tegumentar, com classe medicamentosa amplamente variada. Ainda, houve média de 8.740 casos não graves e 71.139 grave/óbito (Quadro 2). Não foi possível verificar diferenças nos tipos de serviços de saúde e local de ocorrência do EAM devido à indisponibilidade de dados.

Quadro 2. Estudos incluídos e analisados na revisão sistemática (N = 8). Ribeirão Preto, São Paulo, 2023

Autores /Ano Tipo de Publicação	País	Período de coleta	Número de notificações	Idade média (anos)	Comorbidades	Medicamento	Grau do dano	Base de dados/ Serviço de saúde	Nº de EAM
Chouchana et al. (2021). Resumo	Organização Mundial da Saúde (> 130 países)	01/2020 a 08/2020	327	65	Renal	Rendesivir	Não grave: n/i Grave/Óbito: 316	VigiBase	Aumentou
Dorks et al. (2021). Artigo	Estados Unidos e Canadá	11/2019 a 07/2020	366.998	59	Digestivo e Gastrointestinal	Adalimumab	Não grave: 56.432 Grave/Óbito: 41.282	FDA	Estável, exceto aumento da hidroxiclo- roquina na pandemia
Gras et al. (2021). Artigo	França	03/2019 a 05/2020	10.211	n/i	Sistema nervoso	Analgésico	Não grave: n/i Grave = 5.105,5	FPVD	Diminuiu durante a pandemia
Hasford et al. (2021). Artigo	Alemanha	04/2019 a 09/ 2021	13.515	50	n/i	Levotiroxina e lafaxine	n/i	EMA	n/i
Hauben et al. (2021). Artigo	Estados Unidos, Turquia, Espanha, Itália, Reino Unido, Rússia, Brasil, França, Alemanha, Irã, China, Canadá	01/2018 a 04/2020	700.362	n/i	n/i	n/i	Não grave: 13.305 Grave: 4.690	Pfizer e Johns Hopkins Resource Center.	Diminuiu durante a pandemia
Melo et al. (2021). Artigo	Brasil	05/2020 a 08/2020	402	n/i	n/i	Hidroxiclороquin a e azitromicina	n/i	VigiBase	Aumentou
Perez et al. (2021). Anais	Estados Unidos, Canadá, França, Espanha e Itália.	01/2018 a 09/2020	21.305	n/i	Muscular e tegumentar	Cloroquina e Hidroxiclороquin a	Não grave: n/i Grave/óbito: 19.743	FDA e FAERS	Aumentou
Zaman et al. (2021). Artigo	Índia	07/2016 a 08/2020	187	n/i	n/i	Antibiótico e antineoplásico	Não grave: 185 Grave: 2	Centros de saúde urbano e rural	Aumentou

Fonte: Própria autor (2023)

FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency; FPVD: French Pharmacovigilance Database; FAERS: FDA Adverse Event Reporting System; n/i: Não informado; EAM: Evento Adverso a Medicamento.

Cinco estudos (62,5%) evidenciam que o número de notificações aumentou durante a pandemia contrapondo duas publicações que apontaram maior número de notificações antes da pandemia. Em relação ao risco de viés, cinco (62,5%) foram classificados como baixo risco (GRAS et al., 2021; HASFORD et al., 2021; HAUBEN et al., 2021; MELO et al., 2021; ZAMAN et al., 2021), enquanto um (12,5%) apresentou risco moderado (DORKS et al., 2021). Ademais, dois estudos (25%) foram classificados como alto risco de viés (CHOUCHANA et al., 2021; PEREZ et al., 2021) em razão do elevado risco de confusão e ausência de dados (Quadro 3).

Quadro 3. Risco de viés dos estudos incluídos na revisão. Ribeirão Preto, 2023

PRIMEIRO AUTOR/ANO DE PUBLICAÇÃO	PRÉ INTERVENÇÃO		DURANTE A INTERVENÇÃO/ EXPOSIÇÃO	PÓS-INTERVENÇÃO			
	Risco de confusão	Viés de seleção	Risco de classificação das intervenções	Risco de viés devido a desvios de intervenções/exposições /observações planejadas	Risco de viés devido à falta de dados	Risco de viés de medida de resultados de saúde	Risco de viés devido à seleção dos resultados que são relatados
1. Chouchana et al. (2021)	✘	+	○	○	○	-	-
2. Dorks et al. (2021)	+	+	-	+	-	+	+
3. Gras et al. (2021)	+	+	+	+	+	+	+
4. Hasford et al. (2021)	+	+	○	+	+	+	+
5. Hauben et al. (2021)	-	+	+	+	+	+	+
6. Melo et al. (2021)	+	+	+	+	+	+	+
7. Perez et al. (2021)	✘	+	+	-	○	+	+
8. Sameer et al. (2021)	+	-	+	+	+	+	+

Legenda: ○ Sem informação. + Risco de viés fraco. - Risco de viés moderado. ✘ Risco de viés sério.

Fonte: Própria autora

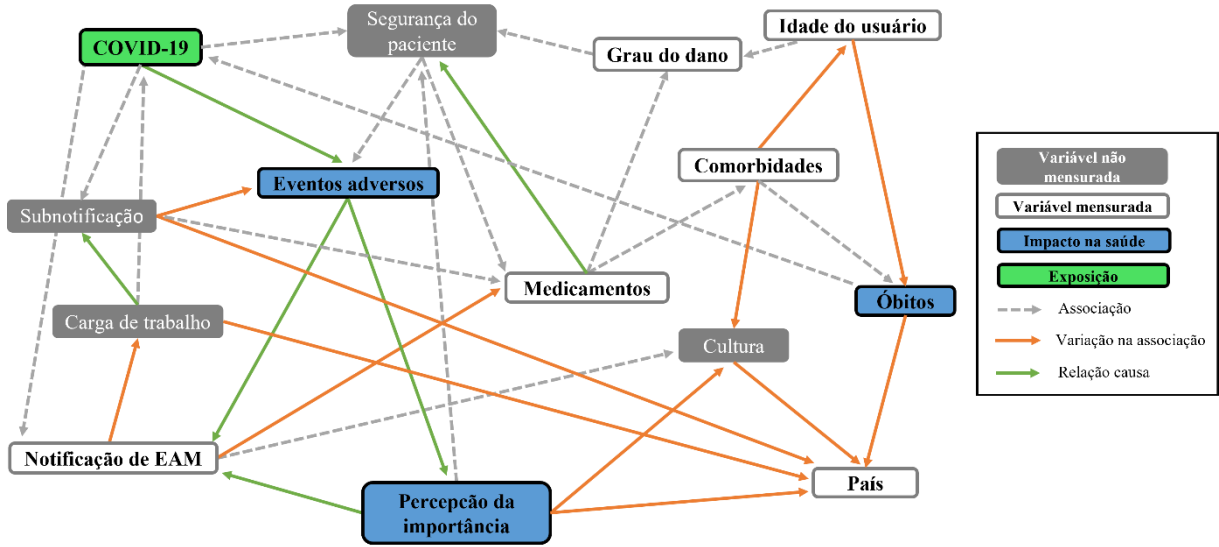
Após discussão criteriosa entre os revisores, foi elaborado o diagrama de causalidade, conforme figura 6. Os diagramas causais são modelos gráficos acíclico direcionado (*Directed Acyclic Graph* - DAG), que proporcionam novas formalizações para alguns conceitos epidemiológicos importantes, como a noção de confundimento, viés de seleção e viés de informação, ou seja, apresentam que a relação causal é uma associação assimétrica em que a causa influencia no desfecho e não o oposto, onde a presença de uma seta entre duas variáveis X e Y simboliza a possibilidade de uma relação causal direta entre elas, visto que a ausência de uma seta entre duas variáveis significa a hipótese de efeito causal direto nulo entre X e Y (CORTES et al, 2016). Além disso, têm sido utilizados como ferramentas auxiliares na análise



de dados faltantes e de mediação (CORTES et al, 2016).

A intencionalidade da elaboração da DAG abaixo foi através da modelagem causal reforçar a ideia de quais as causalidades implicam na direcionalidade de influência relacionadas aos EAM e a COVID-19.

Figura 6. Diagrama de Causalidade (DAG). Québec City, 2023



Fonte: Própria autora

## *5 Discussão*

---

O estudo epidemiológico (estudo 1) objetivou analisar o perfil das notificações de eventos adversos a medicamentos provenientes do sistema on-line brasileiro. Os resultados mostraram que esses eventos foram mais frequentes nas pessoas do sexo feminino, na faixa etária de 18 a 65 anos, brancas, hospitalizadas e no período diurno. De acordo com Demler (2020) as mulheres têm até 1,7 vezes mais chance de desenvolver um EAM em comparação com os homens e aponta que as mulheres são mais propensas a notificação e, portanto, contribuem para a maior taxa geral ao sexo feminino, relacionado ao período diurno por conter o maior fluxo de pacientes durante a prestação de cuidados (SENDEKIE; NETERE; TESFAYE et al., 2023). Achados similares foram identificados em pesquisa conduzida por Villar et al. (2021), deixando explícita a necessidade de maior atenção pelos profissionais da saúde para este grupo durante a prestação de cuidados à saúde (SENDEKIE; NETERE; TESFAYE et al., 2023; VILLAR; MARTINS; RABELLO, 2021).

A região sudeste foi responsável pela maior parte das notificações, enquanto a região norte pela minoria, corroborando os achados de Villar et al. (2021) que analisou as notificações de EAM no período de 2014 a 2018. É preciso cautela na interpretação desses resultados, pois o Brasil apresenta realidades diversas e situação econômica diferente. Destaca-se que o NOTIVISA é um sistema eletrônico de notificação de incidentes de segurança do paciente e que o processo requer acesso à internet. De acordo com Passos (2022), inúmeros hospitais no Brasil ainda carecem de computador, inviabilizando, desta forma, a notificação. Outrossim, a região sudeste é mais populosa, economicamente mais desenvolvida, concentrando 55,2% do Produto Interno Bruto (PIB), 44,2% dos NSP cadastrados comparativamente a todo o território nacional, além de possuir grande oferta de estabelecimentos de saúde frente às demais regiões. Logo, conta com maior volume de consultas e internações (MARTINS; LIMA; ANDRADE et al., 2019; IBGE, 2023; VIANA; SANTOS; RIBEIRO et al., 2021), fator este que pode explicar os resultados encontrados.

Os resultados também apontaram aumento do número de notificações no período de 2014 a 2017, seguido de declínio. Esses achados convergem com os de Villar et al. (2021) que analisaram as notificações de todos os incidentes de segurança do paciente no mesmo período, mas divergem da pesquisa conduzida na Índia, em que foi observado maior número de notificações em 2018 (ZAMAN, S. U.; RAMESH, L.; PRIYA, 2021). Com a segurança do paciente em evidência nos últimos anos, a prevenção de eventos evitáveis como os relacionados a medicamentos só podem ser realizadas se conhecidas, ou seja, através da notificação que vem sendo cada vez mais estimulada pelas agências sanitárias e as variações em números das notificações nacionais evidenciam as individualidades de cada país e a criação de estratégias

locais (WHO, 2020a; ABJAUDE, 2021). No Brasil o ano de 2018 foi o ano transitório para a implantação do novo sistema vigente Vigimed, fator a ser considerado no impacto em número nas notificações a ANVISA neste período (ANVISA, 2019d; 2019e).

Em relação aos tipos de erros de medicação mais envolvidos nos EAM, foi verificada maior prevalência da categoria outros (1.322; 21,1%), seguida dos erros de administração (1.318; 21%), contrapondo os do estudo de Sabblah et al. (2022), que objetivou analisar os erros de medicação notificados no continente africano entre 1968 a 2018. De acordo com os pesquisadores, os erros no aprazamento e na dose administrada foram os mais comuns. A OMS apontou que o uso irracional ou inadequado dos medicamentos é um grande desafio para os países pois frequentemente os medicamentos são responsáveis por danos graves e potencialmente fatais. Entretanto, tais erros são considerados evitáveis. Nesse sentido, a OMS propôs doze intervenções-chave para promover segurança nos uso de medicamentos: 1) Inclusão deste tema nos currículos formais de graduação, 2) Criação de um organismo em nível nacional multidisciplinar para coordenar as políticas relativas à utilização de medicamentos, 3) Uso de diretrizes clínicas, 4) Elaboração e uso da lista nacional de medicamentos essenciais, 5) Criação de comitês de medicamentos em hospitais e distritos, 6) Educação continuada do profissional médico em serviço como requisito de licenciatura, 7) Auditoria, supervisão e feedback, 8) Uso de informação independente sobre os medicamentos, 9) Educação pública sobre os medicamentos, 10) Evitar incentivos financeiros perversos, 11) Uso de regulamentação adequada e aplicada, 12) Despesas governamentais suficientes que garantam a disponibilidade de medicamentos e profissionais (ANVISA, 2021; WHO, 2023; MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2001).

De acordo com os relatórios de notificação do NOTIVISA, em sua maioria os EAM resultaram em dano leve ao paciente (2.713; 43%). Todavia, 443 notificações (7%) foram responsáveis por danos moderados e 140 (2,2%), por danos graves e óbito. May et al. (2020) aponta que mais da metade dos medicamentos administrados resultam em danos que podem ser evitados através da implementação da farmacovigilância ativa nos hospitais, a fim de melhorar a conscientização sobre os efeitos indesejados dos medicamentos e a segurança do paciente.

O segundo estudo teve por objetivo avaliar o impacto da COVID-19 nos números de notificações relacionadas aos EAM, antes e durante a pandemia. Os resultados revelaram que o número de notificações referentes aos EAM durante a pandemia foi maior em relação ao período anterior à crise sanitária gerada pela pandemia da COVID-19, que gerou mobilização mundial, afetando repentinamente as estratégias de melhorias da qualidade e segurança do paciente em todos os níveis de atenção à saúde (STAINES; AMALBERTI; BERWICK;

BRAITHWAITE et al., 2020; TAYLOR; KEPNER; GARDNER; JONES, 2020). A sobrecarga de trabalho alterou a forma como os profissionais passaram a lidar com as situações cotidianas, gerando desgaste e sentimentos de incapacidade, revolta, angústia e aflição (BOECK; HIITTL; CEMBRANEL et al., 2020), além de comprometer sua segurança física e psicológica, com fatores situacionais como escassez e redistribuição de pessoal para funções desconhecidas, interferindo na qualidade do processo de cuidado existente na maioria dos sistemas de saúde ao redor do mundo (WHO, 2020a).

O relatório de farmacovigilância publicado na América do Sul em 2021 demonstrou redução de 32,2% no número de notificações de EAM em comparação com o ano que antecedeu a pandemia (ANVISA, 2021b). Okumoto et al. (2021), em pesquisa realizada com a finalidade de apresentar os resultados das análises dos dados de incidentes notificados pelos NSP, também observaram redução de 25% nas notificações de EAM no Brasil.

Para além dos efeitos negativos relacionados à assistência à saúde da pandemia COVID-19, nesta revisão sistemática da literatura, 62,5% dos estudos incluídos mostraram que as notificações de EAM em âmbito global apresentaram aumento, dados válidos e exemplificados pelo baixo risco de viés dos estudos. Segundo a ANVISA (2019d), desde 2016 o Brasil registra aumento no número de notificações de EAM recebidas anualmente. Um dos principais motivos para esse aumento pode ter sido o estímulo dado aos profissionais de saúde, somado ao elevado número de mortes que deixou em evidência os riscos para os pacientes durante a prestação de cuidados à saúde e a importância da cultura de notificação para a prevenção de erros evitáveis (PIRES, 2022; WHO, 2020a).

Apesar das limitações, a notificação ainda é uma estratégia importante para identificação de falhas nas barreiras de segurança dos sistemas de saúde e para monitorar os EAM (OKUMOTO; MARTINS; RIBEIRO et al., 2021; BOECK; HIITTL; CEMBRANEL et al., 2020). Logo, o gerenciamento das notificações é um indicador mundial utilizado para avaliar a segurança do paciente nos estabelecimentos de saúde; contudo, estima-se que apenas 5% a 10% dos EAM sejam notificados, gerando limitações para a gestão de riscos e ações de melhorias, decorrente de informações insuficientes da real dimensão dos EAM (ABJAUDE; PEREIRA, 2015; 2021).

Uma grande barreira para o aprendizado contínuo é a problemática da subnotificação dos eventos adversos relacionados à assistência à saúde. A subnotificação e a notificação de baixa qualidade prejudicam a análise e a compreensão do fenômeno, impactando negativamente nas estratégias de gerenciamento de riscos e melhoria da qualidade. Pesquisas demonstraram que as principais causas da subnotificação são insegurança, ações punitivas,

repercussão negativa junto à comunidade civil e desconhecimento do processo e importância da notificação pelos profissionais (ABJAUDE; PEREIRA, 2015; 2021; BOECK; HIITTL; CEMBRANEL et al., 2020). No Brasil, cerca de 76,8% dos profissionais nunca realizaram uma notificação de incidente de segurança do paciente e, no âmbito global, 25% não possuem conhecimento sobre o processo de notificação e mais de 40% dos profissionais nunca utilizaram tal sistema (BOECK; HIITTL; CEMBRANEL et al., 2020). O desconhecimento no nível superior em enfermagem pode ser justificado devido a não obrigatoriedade da temática farmacovigilância na grade curricular (MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2001).

O Plano de Ação Global de Segurança do Paciente 2021-2030 da OMS (WHO, 2021) também ponderou sobre o impacto da pandemia de COVID na qualidade da assistência e segurança do paciente. Reforçou a necessidade de notificação dos EAM de forma a impulsionar políticas, estratégias e ações, embasadas na ciência e experiência do paciente, para eliminar as fontes de erros evitáveis (WHO, 2020a).

A revisão sistemática também revelou que a faixa etária acima de 50 anos foi a mais envolvida nos EAM notificados. O uso de medicamentos por essas pessoas reflete o perfil de morbidades da população; ainda, pacientes com 50 anos ou mais constituem um grupo com diversas comorbidades e que faz uso de múltiplos medicamentos (BERTOLDI; PIZZOL; RAMOS et al., 2016). Na atualidade as Doenças Crônicas Não transmissíveis (DCNT) (doenças cardiovasculares, câncer, diabetes e doenças respiratórias crônicas), representam um dos principais desafios de saúde pública, tanto pela alta prevalência como pela rapidez com que ganharam destaque como as principais causas de morte no Brasil e no mundo, com alta prevalência na faixa etária dos 50 anos (BRASIL, 2022).

Os resultados deste estudo direcionam para a importância das ações de vigilância e análise dos EAM em todo o mundo, devido ao aumento no número de notificações ao longo dos anos, que tem, sobretudo, a finalidade de prevenir erros associados a medicamentos e possíveis agravos à condição clínica dos usuários. Além disso, é de suma importância o estabelecimento de uma cultura de notificação impulsionada pelas agências sanitárias, por ser um grande passo para oportunizar a segurança do paciente, alcançado pela mudança de pensamentos, comportamentos e da organização da rotina de trabalho estimulados pelos gestores, contando com a participação ativa e engajada da equipe de saúde, aliada à participação do próprio paciente e familiares em seu cuidado (ANVISA, 2021; MELGAREJO; MASTROIANNI; VARALLO et al., 2019), considerando o diagrama de causalidade para melhor compreender os fatores interligados e os trabalhar em conjunto.

Assim os sistemas de notificações são peças chaves para a compreensão de quais EA

relacionados a medicamentos estão ocorrendo e onde a fim de promover a redução de tais riscos e danos evitáveis à saúde global, contudo ainda há a subnotificação, notificações inconclusivas e incompletas. Os estudos 1 e 2 evidenciaram pontos a serem monitorados pelos órgãos gerenciadores da saúde como a importância da análise da notificação que permite rever processos e avaliar novas tecnologias em saúde e subsidiar tomadas de decisões, o alto número de notificações de determinadas regiões brasileiras e o aumento global durante o período pandêmico, sendo reforçado a importância do monitoramento dos pacientes em uso de medicamentos a fim de reduzir e ou evitar os EAM. Estudos abordando as mudanças no perfil das notificações após a implantação do novo sistema Vigimed e o impacto do lançamento do plano de ação da OMS na segurança do paciente frente aos EAM e que contemplem o impacto da pandemia da COVID-19 em países que não estão presentes neste estudo são essenciais.

### **Limitações do estudo**

O banco de dados do NOTIVISA, disponibilizado pela GFARM, é composto por informações gerais, não especificando: a faixa etária acometida, o medicamento que gero o EAM, horário da ocorrência, qual o notificador (usuário, profissional ou fabricante), mesmo sendo realizado contato via e-mail com o órgão responsável, as informações faltantes não puderam ser obtidas.

## *6 Conclusão*

---



Os resultados do estudo demonstram que as notificações de EAM aumentaram durante a pandemia. No período pré pandêmico houve destaque para a região sudeste conhecida com umas mais desenvolvidas, levando a danos leves principalmente vinculados ao erro de administração do medicamento comprometendo a segurança do paciente. Se faz necessário o reforço da importância no monitoramento e da real descoberta do motivo ao qual levou ao aumento nas notificações durante o período pandêmico a fim de melhorias nos processos de saúde e capacitação profissional para obter zero danos evitáveis.

## *7 Referências*

---

ABJAUDE, S. A. R.; PEREIRA, L. R. L. Fatores que estimulam a notificação de eventos adversos a medicamentos: uma revisão sistemática. Universidade Federal De Minas Gerais Escola De Enfermagem. 2015. Disponível: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUOS-AHNH25?mode=full>. Acesso: 22 de novembro de 2022.

ABJAUDE, S. A. R.; PEREIRA, L. R. L. Estratégias para sensibilizar a notificação de eventos adversos. Tese de doutorado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP. 157 p. 2021.

AHRQ. Medication errors and adverse drug events.: Agency for healthcare research and quality 2019.

AL DWEIK, R.; STACEY, D. K. D.; YAYA, S. Factors affecting patient reporting of adverse drug reactions: a systematic review. **Br J Clin Pharmacol.** v. 83, p. 875-883. 2017.

ANVISA. Boletim de farmacovigilância nº7: Subnotificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2019a.

ANVISA. Boletim de Farmacovigilância nº8: Erros de medicação. Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2019b.

ANVISA. Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 20: Incidentes Relacionados à Assistência à Saúde - 2018. Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2019c.

ANVISA. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA No 05/2019. Orientações gerais para a notificação de eventos adversos relacionados à assistência à saúde Essa Nota Técnica Substitui a Nota Técnica GVIMS / GGTES. 2019d.

ANVISA. VigiMed: Sistema de notificação de eventos adversos no uso de medicamentos no uso de medicamentos Perguntas e Respostas. 2019e. Disponível: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/arquivos/vigimed-perguntas-e-respostas.pdf/view>.

ANVISA. Notificação de eventos adversos a medicamentos. COMUNICADO GGMON 003/2021 04 de abril de 2021a. Disponível: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-alerta-para-riscos-do-uso-indiscriminado-de-medicamentos/20213103\\_comunicado\\_ggmon\\_003\\_2021.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-alerta-para-riscos-do-uso-indiscriminado-de-medicamentos/20213103_comunicado_ggmon_003_2021.pdf). Acesso: 21 de março de 2023.

ANVISA. Boletim de farmacovigilância nº14: Eventos adversos aos medicamentos utilizados durante a pandemia de covid-19: dados de revisões sistemáticas. 2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-14.pdf>. Acesso: 18 de abril de 2023

ANVISA. VigiMed vai receber eventos adversos de medicamentos. 2022. Disponível: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/vigimed-vai-receber-eventos-adversos-de-medicamentos>. Acesso: 19 de mar. de 2023.

ARRAIS, P. S. D. Medicamentos: consumo e reações adversas – um estudo de base populacional. Fortaleza: Edições UFC; 2009.

ASSIRI, G. A. et al. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. **BMJ Open**, v. 5, n. 8, p. e019101, mai. 2018.

BARACALDO-SANTAMARÍA D.; PABÓN-LONDOÑO S.; ROJAS-RODRIGUEZ L. C. Drug safety of frequently used drugs and substances for self-medication in COVID-19. *Ther Adv Drug Saf*. v. 21, n. 13, abr. Doi: 10.1177/20420986221094141. PMID: 35493401; PMCID: PMC9039440.

BERTOLDI A. D. et al. Perfil sociodemográfico dos usuários de medicamentos no Brasil: resultados da PNAUM 2014. **Rev Saúde Pública**. v. 50, supl. 2. 2016. DOI:10.1590/S1518-8787.2016050006119.

BOECK, K. H.; HIITTL, N.; CEMBRANEL, P.; TASCHETTO, L. A segurança do paciente devido aos riscos da sobrecarga de trabalho dos enfermeiros. **Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde**, v. 16, n. 3. 2020. DOI: <https://doi.org/10.21450/rahis.v16i3.5993>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1660\\_22\\_07\\_2009.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1660_22_07_2009.html). Acesso: 20 e abr. 2023.

BRASIL. Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Diário Oficial da União, 2 abril 2013a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa – RDC nº 36, de 25 de julho de 2013b. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Diário Oficial da União, 26 jul 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução - RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. 2013c. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0036\\_25\\_07\\_2013.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0036_25_07_2013.html). Acesso: 20 de abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.095 de 24 de setembro de 2013. Aprova o Protocolo de Segurança na Prescrição, uso e Administração de Medicamentos. Diário Oficial da União, 25 set 2013d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM n. 188, de 3 de fevereiro de 2020. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV) [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF); 2020 fev. 4. Sessão Extra:1. Disponível em [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/portaria/prt188-20-ms.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/portaria/prt188-20-ms.htm). Acesso: 21 de mar. de 2023.

BRASIL. Doenças Crônicas Não transmissíveis. Núcleo de Vigilância Epidemiológica de Doenças não Transmissíveis (NVEDNT), 2022. Disponível: <https://www.saude.df.gov.br/doencas-cronicas-nao-transmissiveis#:~:text=As%20doen%C3%A7as%20cr%C3%B4nicas%20n%C3%A3o%20transmiss%C3%ADveis,no%20Brasil%20e%20no%20mundo>. Acesso: 11 de maio de 2023.

BRASIL. Farmacovigilância. 2023. Disponível: [https://www.google.com/url?q=https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/fiscalizacao/monitoramento/farmacovigilancia&sa=D&source=docs&ust=1681396713462798&usq=AOvVaw0gNNPgS\\_-KNQIONl0aRB0n](https://www.google.com/url?q=https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/fiscalizacao/monitoramento/farmacovigilancia&sa=D&source=docs&ust=1681396713462798&usq=AOvVaw0gNNPgS_-KNQIONl0aRB0n). Acesso: 13 de abr. 2023.

CABRAL, F. F.; PEREIRA, M. B.; BORGES, K. D. M.; PASSOS, A. C. D. B. *et al.* Eventos adversos a medicamentos no tratamento da covid-19 no Ceará. **Revista Ciência. Escola de Saúde Pública do Ceará**, v. 14, p. 30-37. 2020.

CANO, F. G.; ROZENFELT, S. Adverse drug events in hospitals: A systematic review. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, suppl. 3, p.360-372. 2009.

CHOUCHANA, L. *et al.* Kidney disorders as serious adverse drug reactions of remdesivir in coronavirus disease 2019: a retrospective case-noncase study. **Kidney Int**, v. 99, n. 5, p. 1235-1236, mai. 2021. doi: 10.1016/j.kint.2021.02.015. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33647327; PMCID: PMC7907730.

COCHRANE. Handbook for systematic reviews of interventions. 6.1 2020.

CORTEGANI, A.; INGOGLIA, G.; IPPOLITO, M.; GIARRATANO, A.; EINAV, S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. **J Crit Care**, v. 57, p. 279-283. 2020. doi:10.1016/j.jcrc.2020.03.005.

CORTES, T. R.; FAERSTEIN, E.; STRUCHINER, C. J. Utilização de diagramas causais em epidemiologia: um exemplo de aplicação em situação de confusão. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 8, p. e00103115, 2016.

DEMLER, T. L. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Women. Buffalo, New York. **US Pharm**, v. 45, n. 9. 2020. Disponível em: <https://www.uspharmacist.com/article/adverse-drug-reactions-in-hospitalized-women>. Acesso em: May 11, 2023.

DÖRKS, M.; JOBSKI, K.; HOFFMANN, F.; DOUROS, A. Global COVID-19 pandemic and reporting behavior - An analysis of the Food and Drug Administration adverse events reporting system. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 30, n. 6, p. 707-715. 2021. Doi:10.1002/pds.5217

FIOCRUZ. OMS recomenda medicamento para Covid-19, conclamando por ampla distribuição e transparência. 2022. Disponível em: <https://cee.fiocruz.br/?q=OMS-recomenda-medicamentos-para-Covid-19> Acesso: 20 de abril de 2023.

GAMEIRO, N. Orçamento, cobertura universal de saúde, acesso a medicamentos, emergências e meio ambiente: Principais temas da Assembleia Mundial da Saúde 2019. Brasília: Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) 2019.

GONELLA, J.M.; LECLERC, J.; O'CONNOR, S.; PEREIRA, F.H.; RANZANI RIGOTTI, A.; NUNES, E.; GRESPLAN BONACIM, C.A.; GIMENES, F. R. E. Impacto da pandemia COVID-19 nas notificações de eventos adversos de medicamentos às autoridades de saúde: protocolo de revisão sistemática. **Global Academic Nursing Journal**, v. 2, n. 4, p. e205, 2021. DOI: 10.5935/2675-5602.20200205.

GRANDVUILLEMIN, A.; DRICI, M. D.; JONVILLE-BERA, A. P.; MICALLEF, J.; MONTASTRUC, J. L. Rede Francesa de Farmacovigilância. Sistema Público de Farmacovigilância Francesa e Pandemia de COVID-19. **Drug Saf**, v. 44, n. 4, p. 405-408. 2021. DOI:10.1007/s40264-020-01034-y.

GRAS, M. et al. Impact of the COVID-19 outbreak on the reporting of adverse drug reactions associated with self-medication. **Ann Pharm Fr**, v. 79, n. 5, p. 522-529. 2021. doi:10.1016/j.pharma.2021.02.003.

HAUBEN, M.; HUNG, E. Effects of the COVID-19 Pandemic on Spontaneous Reporting: Global and National Time-series Analyses. **Clin Ther**, v. 43, n. 2, p. 360-368. 2021. doi:10.1016/j.clinthera.2020.12.008.

HASFORD, J.; BRUCHMANN, F.; LUTZ, M.; THÜRMAN, P.; SCHMIEDL, S. A patient-centred web-based adverse drug reaction reporting system identifies not yet labelled potential safety issues. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 77, n. 11, p. 1697-1704. 2021. Doi:10.1007/s00228-021-03134-9.

HOFFMANN, P.; ANDERS, J. C. Sistema de notificação de eventos adversos e/ou incidentes em saúde: Software-protótipo. Florianópolis: Dissertação (Mestrado Profissional), Universidade Federal de Santa Catarina 144 p. 2016.

HSU, J. Y.; MAO, Y. C.; LIU, P. Y.; LAI, K. L. Farmacologia e Eventos Adversos de Medicamentos Autorizados de Uso de Emergência em COVID-19 Moderada a Grave. **Produtos farmacêuticos (Basiléia)**, v. 23, n. 14, p. 955. 2021. DOI: 10.3390/ph14100955. PMID: 34681179; PMCID: PMC8536968.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, população. 2023. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>. Acesso em: 05 de maio de 2023.

INMAN, W. H. W. Assessment drug safety problems. In: Gent M, Shigmatsu I, editors. Epidemiological issues in reported drug-induced illnesses. Honolulu, Ontario: McMaster University Library Press. p. 17-24. 1976

ISMP. Boletín de Recomendaciones para la Prevención de Errores de Medicación. Boletim n°50, Fev. 2021.

LI, R.; ZAIDI, S. T. R.; CHEN, T.; CASTELINO, R. Effectiveness of interventions to improve adverse drug reaction reporting by healthcare professionals over the last decade: A systematic review. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 29, n. 1, p. 1-8. 2020. Doi:10.1002/pds.4906

MAIA, C. S.; FREITAS, D. R.C.; GALLO, L.G.; ARAUJO, W. N. Notificações de eventos adversos relacionados com a assistência à saúde que levaram a óbitos no Brasil, 2014-2016. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 27, n. 2, p. e2017320. 2018. Doi: 10.5123/S1679-49742018000200004.

MARTINS, M.; LIMA, S. M. L.; ANDRADE, C. L. T.; PORTELA, M. C. Indicadores hospitalares de acesso e efetividade e crise econômica: análise baseada nos dados do sistema único de saúde, Brasil e estados da região Sudeste, 2009-2018. **Cienc. Saúde Colet**, v. 24, n. 12, p. 4541-54. 2019. Disponível: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio->

1055751. Acesso: 06 de maio 2023.

MAY, L. M. et al. Adverse Drug Reactions in Selected Wards of the Yangon General Hospital and Yangon Specialty Hospital During the First Quarter of 2019: An Active Pharmacovigilance Study in Myanmar. **Drugs Real World Outcomes**, v. 7, n. 2, p. 109-117. 2020. doi:10.1007/s40801-020-00180-0.

MELGAREJO, C. R. V.; MASTROIANNI, P. C.; VARALLO, F. R. Promoção da cultura de notificação de incidentes em saúde [online]. São Paulo: Editora UNESP, 2019, 117 p. ISBN: 978-85-9546-337-0. <https://doi.org/10.7476/9788595463370>.

MELO, J. R. R.; DUARTE, E. C.; MORAES, M. V.; FLECK, K.; SILVA, A. S. N.; ARRAIS, P. S. D. Adverse drug reactions in patients with COVID-19 in Brazil: analysis of spontaneous notifications of the Brazilian pharmacovigilance system. **Cad Saude Publica** v. 37, n. 1, p. e00245820, Jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33503163/>. Acesso: 21 de mar. de 2023.

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO. Resolução CNE/CES nº 3, de 7 de novembro de 2001. Institui Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Enfermagem. 2001.

OKUMOTO, O.; MARTINS, D. V.; RIBEIRO, H. G et al. Análise das notificações dos incidentes relacionados à assistência à saúde no Distrito Federal - Anos 2018, 2019 e 2020. Relatório Grss/Divisa N° 02/2021. Gerência De Risco Em Serviços De Saúde, Governo Do Distrito Federal. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/relatorio-grss-ndeg02-2021-eventos-adversos-2018-2020-pdf.pdf>. Acesso: 22 de nov. 2022.

OMS. World Alliance for Patient Safety, Taxonomy: The Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety: final technical report. Genebra 2009.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I. et al. The PRISMA 2020 statement: an update guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, p. 372. 2021.

PASSOS, J. Falta de integração e distribuição das bases de dados fragiliza sistemas de informação em saúde no país. Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio / Fiocruz. 2022> Disponível:<https://www.epsjv.fiocruz.br/noticias/reportagem/falta-de-integracao-e-distribuicao-das-bases-de-dados-fragiliza-sistemas-de>. Acesso: 06 de maio de 2023.

PEREZ, J. et al. Reported adverse drug reactions associated with the use of hydroxychloroquine and chloroquine during the covid-19 pandemic. **Ann Intern Med**, v. 174, n. 6, p. 878-880. 2021. doi: 10.7326/M20-7918.

PIRES, P. Visa em Debate: Pandemia registra aumento de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos entre idosos. **INCQS/Fiocruz**. 2022. Disponível: [https://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2792:pandemia-registra-aumento-de-eventos-adversos-relacionados-ao-uso-de-medicamentos-entre-idosos&catid=42&Itemid=132](https://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=2792:pandemia-registra-aumento-de-eventos-adversos-relacionados-ao-uso-de-medicamentos-entre-idosos&catid=42&Itemid=132). Acesso: 11 de maio de 2023.

R CORE TEAM. **R: A language and environment for statistical computing**. 2021. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponível em: <https://www.R->

project.org/. Acesso: 12 de set. 2022.

SABBLAH, G. T. et al. Evaluation of pharmacovigilance systems for reporting medication errors in Africa and the role of patients using a mixed-methods approach. **Plos One**, v. 17, n. 3, p. e0264699, mar. 2022. doi:10.1371/journal.pone.0264699.

SENDEKIE, A. K. et al. Incidence and patterns of adverse drug reactions among adult patients hospitalized in the University of Gondar comprehensive specialized hospital: A prospective observational follow-up study. **Plos One**, v. 18, p. e0282096. 2023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282096>.

SILVA, H. R. et al. Análise dos incidentes notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA) no Brasil de 2014 a 2019. *Research, Society and Development*. 2020.

SOUSA, L. A. O. et al. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública** ISSN 1678-4464, v. 34 n. 4. Rio de Janeiro, abril 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00040017>.

STAINES, A. et al. COVID-19: patient safety and quality improvement skills to deploy during the surge. **International Journal for Quality in Health Care**, v. 33, n. 1, mar. 2020.

STERNE, J. A. et al. Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study. 6.1 Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de intervenções 2020.

TAYLOR, M. A.; KEPNER, S.; GARDNER, L. A.; JONES, R. Patient safety concerns in COVID-19- related events: a study of 343 event reports from 71 hospitals in Pennsylvania. **Patient Safety**, v. 2, p. 16-27. 2020.

TYNDALL, J. AACODS Checklist Flinders University. 2010.

VAN BUUREN, S. **Flexible Imputation of Missing Data**. 2018. Second Edition (2nd ed.). Chapman and Hall/CRC. <https://doi.org/10.1201/9780429492259>.

VARALLO, F. R.; GUIMARAES, S. DE O. P.; ABJAUDE, S. A. R.; MASTROIANNI, P. DE C. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. **Rev Esc. Enferm. USP**, v. 48, n. 4, p. 739–47. 2014

VIANA, P. B.; SANTOS, T. L. M.; RIBEIRO, H.; PEREIRA, M. L.; MORAES, J. T. .; SANCHES, C. Patient Safety Centers in Brazil: A cross-sectional study. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. e9010615546, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i6.15546. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/15546>. Acesso em: 20 jun. 2023.

VILLAR, V. C. F. L.; MARTINS, M.; RABELLO, E. T. Incidentes e eventos adversos de segurança do paciente notificados pelos cidadãos no Brasil: estudo descritivo, 2014-2018. **Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]**, v. 30, n. 4. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000400007>. Acesso: 15 Mar. 2022.

VOLPE, C. R. G.; AGUIAR, L. B.; PINHO, D. L. M.; STIVAL, M. M. *et al.* Erros de



medicação divulgados na mídia: estratégias de gestão do risco. **Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde**, n. 13, v. 2, p. 97-110, 2016.

WESTBROOK, J. I.; WOODS, A.; ROB, M. I.; DUNSMUIR, W. T et al. Association of interruptions with an increased risk and severity of medication administration errors. **Arch Intern Med**, v. 170, n. 8, p. 683-690, Apr 26, 2010.

WHO. Developing health management information systems: a practical for developing countries. Manila: Regional Office for the Western Pacific. 2004.

WHO. The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool. 2006. p.61.

WHO. Medications without harm-Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: World Health Organization 2017a.

WHO. Patient Safety: Making health care safer. Geneva: World Health Organization: 20 p. 2017b.

WHO. Medication without harm WHO global patient safety challenge. Discussion paper for public consultation. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care 2019a.

WHO. Patient safety: global action on patient safety. Seventy-second World Health Assembly A72/26. Report by the Director-General A72/26. Provisional agenda item 12.5 World Health Organization 2019b.

WHO. Draft Global patient safety action plan 2021–2030: towards zero patient harm in health care. Geneva: World Health Organization 2020a.

WHO. Patient Safety Incident Reporting and Learning Systems: technical report and guidance. Geneva: World Health Organization: 51 p. 2020b.

WHO. The importance of pharmacovigilance. 2022. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42493>. Access: 28 July. 2022.

WHO. Promoting rational use of medicines. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/activities/promoting-rational-use-of-medicines>. Acesso: 06 de maio de 2023.

ZAMAN, S. U.; RAMESH, L.; PRIYA, V et al. Adverse drug reactions: An analysis of spontaneous reports. **National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology**, v. 11. 2021. DOI: 10.5455/njppp.2021.11.09250202004102020.

ZEKARIAS, A. et al. Sex Differences in Reported Adverse Drug Reactions to COVID-19 Drugs in a Global Database of Individual Case Safety Reports. **Drug Saf**, v. 43, n. 12, p.1309–1314 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01000-8>.

*Apêndice*

---

**APÊNDICE A. Estratégia de busca desenvolvida para medline, embase, cinalh e scielo.  
Québec, QC, Canadá.**

MEDLINE	
#1	*"Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/ or "Safety-Based Drug Withdrawals"/ or *"Medical Errors"/ or "Long Term Adverse Effects"/ or *"Medication Errors"/ or "Drug Monitoring"/
#2	((("Drug* or Fatal*") adj3 ("Side Effect*" or "Adverse* Effect*"))) or ("Adverse* Drug*" adj3 (Reaction* or Event* or Effect*)) or ("Long Term*" adj3 "Adverse* Effect*") or (Safet* adj3 "Drug* Withdrawal*") or (Medical* adj3 (Mistake* or Error* or Incident*)) or (("Wrong-Procedure*" or "Health Care*" or Healthcare* or Medication* or Drug*) adj3 Error*) or (Drug* adj3 (Fatalit* or Mortalit* or Complication* or Disease* or Injur* or Iatrogeni* or Monitoring)) or "Wrong Drug Administration*" or "Medication Monitoring" or "Fatal Adverse* Reaction*" or "Never Event*"). ab,kf,ti.
#3	exp "United Nations"/ or "United States Food and Drug Administration"/ or "United States Office of National Drug Control Policy"/ or *"United States Dept. of Health and Human Services"/ or "Federal Government"/ or *"Health Services Research"/ or *"Government Agencies"/ or "Public Health Administration"/ or "Government Regulation"/ or exp "Policy Making"/ or *"Population Surveillance"/ or "Prescription Drug Monitoring Programs"/ or Pharmacovigilance/ or Pharmacoepidemiology/ OR "Sentinel Surveillance"/ OR "Adverse Drug Reaction Reporting Systems"/
#4	(ANVISA or "National Health Surveillance Agency" or "World Health Organization" or "Institute for Safe Medication Practices" or ISMP or "Food and Drug Administration" or FDA or USFDA or "Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency" or MHRA or "Therapeutic Goods Administration" or "African Medicines Regulatory Harmonization" or AMRH or "United Nations" or UNHCR or UNICEF or UNESCO or "Pan American Health Organization" or PAHO or "Health Services Research*" or "Health Services Evaluation*" or "Medical Care Research*" or "Health Care

	<p>Research*" or "Healthcare Research*" or Government* or "Population Surveillanc*" or "Department of Health and Human Services" or "Office of National Drug Control Polic*" or "Advisory Committee*" or "Drug Surveillance Program*" or "Drug Monitoring Program*" or "Prescription Monitoring" or "Vaccine Adverse Events Report*" or VAERS or "Drug Enforcement Administration" or "Centers for Medicare and Medicaid Services" or "Centers for Disease Control and Prevention" or "Health Department*" or "National Health Care*" or pharmacovigilance* or "pharmacovigilance*" or "sentinel surveillance*" or pharmacoepidemiolog* or pharmacoepidemiolog* or "Adverse Drug Reaction Reporting System*" or ("Public Health" adj1 (Care* or Center* or Centre* or Practic* or Service* or Administration* or Surveillance*))) .ab,kf,ti</p> <p>(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)</p>
EMBASE	
#1	'adverse drug reaction'/de OR 'drug fatality'/de OR 'drug induced disease'/de OR 'drug recall'/de OR 'medical error'/de OR 'medication error'/de OR 'drug monitoring'/de
#2	<p>((drug* OR fatal*) NEAR/3 ('side effect*' OR 'adverse* effect*')):ab,kw,ti) OR (('adverse* drug*' NEAR/3 (reaction* OR event* OR effect*)):ab,kw,ti) OR (('long term*' NEAR/3 'adverse* effect*'):ab,kw,ti) OR ((safet* NEAR/3 'drug* withdrawal*'):ab,kw,ti) OR ((medical* NEAR/3 (mistake* OR error* OR incident*)):ab,kw,ti) OR (((('wrong-procedure*' OR 'health care*' OR healthcare* OR medication* OR drug*) NEAR/3 error*)):ab,kw,ti) OR ((drug* NEAR/3 (fatalit* OR mortalit* OR complication* OR disease* OR injur* OR iatrogeni* OR monitoring)):ab,kw,ti) OR 'wrong drug administration*':ab,kw,ti OR 'medication monitoring':ab,kw,ti OR 'fatal adverse* reaction*':ab,kw,ti OR 'never event*':ab,kw,ti</p>

#3	'pharmacovigilance'/exp OR 'pharmacoepidemiology'/de or 'United Nations'/exp or 'Food and Drug Administration'/de or 'government'/de or 'health services research'/de or 'public health service'/de or 'government regulation'/de or 'population surveillance'/de or 'prescription drug monitoring program'/de or 'drug surveillance program'/de OR 'sentinel surveillance'/de
#4	<p>anvisa:ab,kw,ti OR 'national health surveillance agency':ab,kw,ti OR 'world health organization':ab,kw,ti OR 'institute for safe medication practices':ab,kw,ti OR ismp:ab,kw,ti OR 'food and drug administration':ab,kw,ti OR fda:ab,kw,ti OR usfda:ab,kw,ti OR 'medicines and healthcare products regulatory agency':ab,kw,ti OR mhra:ab,kw,ti OR 'therapeutic goods administration':ab,kw,ti OR 'african medicines regulatory harmonization':ab,kw,ti OR amrh:ab,kw,ti OR 'united nations':ab,kw,ti OR unhcr:ab,kw,ti OR unicef:ab,kw,ti OR unesco:ab,kw,ti OR 'pan american health organization':ab,kw,ti OR paho:ab,kw,ti OR 'health services research*':ab,kw,ti OR 'health services evaluation*':ab,kw,ti OR 'medical care research*':ab,kw,ti OR 'health care research*':ab,kw,ti OR 'healthcare research*':ab,kw,ti OR government*:ab,kw,ti OR 'population surveillanc*':ab,kw,ti OR 'department of health and human services':ab,kw,ti OR 'office of national drug control polic*':ab,kw,ti OR 'advisory committee*':ab,kw,ti OR 'drug surveillance program*':ab,kw,ti OR 'drug monitoring program*':ab,kw,ti OR 'prescription monitoring':ab,kw,ti OR 'vaccine adverse events report*':ab,kw,ti OR vaers:ab,kw,ti OR 'drug enforcement administration':ab,kw,ti OR 'centers for medicare and medicaid services':ab,kw,ti OR 'centers for disease control and prevention':ab,kw,ti OR 'health department*':ab,kw,ti OR 'national health care*':ab,kw,ti OR pharmacovigilance*:ab,kw,ti OR 'pharmaco-vigilance*':ab,kw,ti OR 'sentinel surveillance*':ab,kw,ti OR pharmacoepidemiolog*:ab,kw,ti OR 'pharmaco epidemiolog*':ab,kw,ti OR 'adverse drug reaction reporting system*':ab,kw,ti OR (('public health' NEAR/1 (care* OR center* OR centre* OR practic* OR service* OR administration* OR surveillance*)):ab,kw,ti)</p> <p>(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)</p>

CINAHL	
#1	(MH "Adverse Drug Event") or (MH "Substance Withdrawal, Controlled") or (MH "Treatment Errors") or (MH "Medication Errors") or (MH "Drug Monitoring")
#2	TI (((Drug* or Fatal*) N2 ("Side Effect*" or "Adverse* Effect*")) or ("Adverse* Drug*" N2 (Reaction* or Event* or Effect*)) or ("Long Term*" N2 "Adverse* Effect*") or (Safet* N2 "Drug* Withdrawal*") or (Medical* N2 (Mistake* or Error* or Incident*)) or (("Wrong-Procedure*" or "Health Care*" or Healthcare* or Medication* or Drug*) N2 Error*) or (Drug* N2 (Fatalit* or Mortalit* or Complication* or Disease* or Injur* or Iatrogeni* or Monitoring)) or "Wrong Drug Administration*" or "Medication Monitoring" or "Fatal Adverse* Reaction*" or "Never Event*")
#3	AB (((Drug* or Fatal*) N2 ("Side Effect*" or "Adverse* Effect*")) or ("Adverse* Drug*" N2 (Reaction* or Event* or Effect*)) or ("Long Term*" N2 "Adverse* Effect*") or (Safet* N2 "Drug* Withdrawal*") or (Medical* N2 (Mistake* or Error* or Incident*)) or (("Wrong-Procedure*" or "Health Care*" or Healthcare* or Medication* or Drug*) N2 Error*) or (Drug* N2 (Fatalit* or Mortalit* or Complication* or Disease* or Injur* or Iatrogeni* or Monitoring)) or "Wrong Drug Administration*" or "Medication Monitoring" or "Fatal Adverse* Reaction*" or "Never Event*")
#4	(MH "United Nations+") or (MH "United States Food and Drug Administration") or (MH "United States Department of Health and Human Services") or (MH "Federal Government") or (MH "Health Services Research") or (MH "Government Agencies") or (MH "Public Health Administration") or "Government Regulations") or (MH "Policy Making") or (MH "Population Surveillance") or (MH "Prescription Drug Monitoring Programs") or (MH "Pharmacovigilance") or (MH "Sentinel Event")
#5	TI (ANVISA or "National Health Surveillance Agency" or "World Health Organization" or "Institute for Safe Medication Practices" or ISMP or "Food and Drug

	<p>Administration" or FDA or USFDA or "Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency" or MHRA or "Therapeutic Goods Administration" or "African Medicines Regulatory Harmonization" or AMRH or "United Nations" or UNHCR or UNICEF or UNESCO or "Pan American Health Organization" or PAHO or "Health Services Research*" or "Health Services Evaluation*" or "Medical Care Research*" or "Health Care Research*" or "Healthcare Research*" or Government* or "Population Surveillanc*" or "Department of Health and Human Services" or "Office of National Drug Control Polic*" or "Advisory Committee*" or "Drug Surveillance Program*" or "Drug Monitoring Program*" or "Prescription Monitoring" or "Vaccine Adverse Events Report*" or VAERS or "Drug Enforcement Administration" or "Centers for Medicare and Medicaid Services" or "Centers for Disease Control and Prevention" or "Health Department*" or "National Health Care*" or pharmacovigilance* or "pharmaco-vigilance*" or "sentinel surveillance*" or pharmacoepidemiolog* or pharmaco-epidemiolog* or "Adverse Drug Reaction Reporting System*" or ("Public Health" N1 (Care* or Center* or Centre* or Practic* or Service* or Administration* or Surveillance*)))</p>
#6	<p>AB (ANVISA or "National Health Surveillance Agency" or "World Health Organization" or "Institute for Safe Medication Practices" or ISMP or "Food and Drug Administration" or FDA or USFDA or "Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency" or MHRA or "Therapeutic Goods Administration" or "African Medicines Regulatory Harmonization" or AMRH or "United Nations" or UNHCR or UNICEF or UNESCO or "Pan American Health Organization" or PAHO or "Health Services Research*" or "Health Services Evaluation*" or "Medical Care Research*" or "Health Care Research*" or "Healthcare Research*" or Government* or "Population Surveillanc*" or "Department of Health and Human Services" or "Office of National Drug Control Polic*" or "Advisory Committee*" or "Drug Surveillance Program*" or "Drug Monitoring Program*" or "Prescription Monitoring" or "Vaccine Adverse Events Report*" or VAERS or "Drug Enforcement Administration" or "Centers for Medicare and Medicaid Services" or "Centers for Disease Control and Prevention" or "Health Department*" or "National Health Care*" or pharmacovigilance* or</p>

	<p>"pharmaco-vigilance*" or "sentinel surveillance*" or pharmacoepidemiolog* or pharmaco-epidemiolog* or "Adverse Drug Reaction Reporting System*" or ("Public Health" N1 (Care* or Center* or Centre* or Practic* or Service* or Administration* or Surveillance*))</p> <p>(#1 OR #2 OR #3) AND (#4 OR #5 OR #6)</p>
SCIELO	
#1	<p>TS=(((Drug* or Fatal*) NEAR/2 ("Side Effect*" or "Adverse* Effect*")) or ("Adverse* Drug*" NEAR/2 (Reaction* or Event* or Effect*)) or ("Long Term*" NEAR/2 "Adverse* Effect*") or (Safet*NEAR/2 "Drug* Withdrawal*") or (Medical* NEAR/2 (Mistake* or Error* or Incident*)) or (("Wrong-Procedure*" or "Health Care*" or Healthcare* or Medication* or Drug*) NEAR/2 Error*) or (Drug* NEAR/2 (Fatalit* or Mortalit* or Complication* or Disease* or Injur* or Iatrogeni* or Monitoring)) or "Wrong Drug Administration*" or "Medication Monitoring" or "Fatal Adverse* Reaction*" or "Never Event*")</p>
#2	<p>ts=(ANVISA or "National Health Surveillance Agency" or "World Health Organization" or "Institute for Safe Medication Practices" or ISMP or "Food and Drug Administration" or FDA or USFDA or "Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency" or MHRA or "Therapeutic Goods Administration" or "African Medicines Regulatory Harmonization" or AMRH or "United Nations" or UNHCR or UNICEF or UNESCO or "Pan American Health Organization" or PAHO or "Health Services Research*" or "Health Services Evaluation*" or "Medical Care Research*" or "Health Care Research*" or "Healthcare Research*" or Government* or "Population Surveillanc*" or "Department of Health and Human Services" or "Office of National Drug Control Polic*" or "Advisory Committee*" or "Drug Surveillance Program*" or "Drug Monitoring Program*" or "Prescription Monitoring" or "Vaccine Adverse Events Report*" or VAERS or "Drug Enforcement Administration" or "Centers for Medicare and Medicaid Services" or "Centers for Disease Control and Prevention" or "Health Department*" or "National Health Care*" or pharmacovigilance* or</p>



"pharmaco-vigilance\*" or "sentinel surveillance\*" or pharmacoepidemiolog\* or pharmaco-epidemiolog\* or "Adverse Drug Reaction Reporting System\*" or ("Public Health" NEAR/1 (Care\* or Center\* or Centre\* or Practic\* or Service\* or Administration\* or Surveillance\*)))

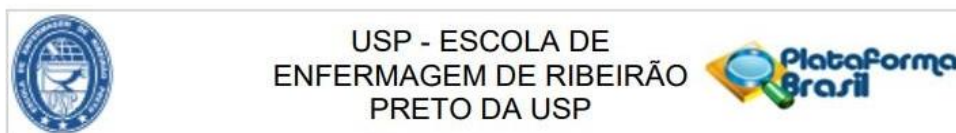
#1 AND #2



*Anexo*

---

## ANEXO A – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Análise de eventos adversos a medicamentos notificados nos sistemas eletrônicos brasileiro e canadense

**Pesquisador:** JENNIFER MIDIANI GONELLA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 39892620.8.0000.5393

**Instituição Proponente:** Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.499.833

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de respostas a pendências apresentadas por este CEP em Parecer Consubstanciado: 4.450.611, de 09 de dezembro de 2020.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar o perfil das notificações de EAM provenientes dos sistemas on-line brasileiro e canadense.

Objetivo Secundário:

- Avaliar associações entre EAM e as variáveis independentes sexo, faixa etária, diagnóstico médico principal, ano do evento, país/estado/região de notificação e ano.
- Avaliar associações entre óbitos por EAM e as demais variáveis independentes sexo, faixa etária, diagnóstico médico principal, ano do evento, país/estado/região de notificação e ano.
- Identificar os fatores preditores dos EAM em ambos países.
- Elaborar, para o Brasil e Canadá, Alertas de Segurança a partir dos EAM que resultaram em danos graves ou em óbito.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Tópico já apreciado.

**Endereço:** BANDEIRANTES 3900

**Bairro:** VILA MONTE ALEGRE

**CEP:** 14.040-902

**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3315-9197

**E-mail:** cep@eerp.usp.br



USP - ESCOLA DE  
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP



Continuação do Parecer: 4.499.833

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Vide tópico "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Vide tópico "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

1. No documento "ProjetoDetalhadoJenniferGonella.pdf", lê-se a seguinte sentença: "Serão incluídas, neste estudo, todas as notificações realizadas via on-line pelas populações canadense e brasileira. Logo, serão analisadas as notificações de EAM que são gerenciadas nos bancos de dados da ANVISA pelos sistemas NOTIVISA e VigiMed e no sistema informatizado canadense denominado MedEffet". Solicita-se que a pesquisadora esclareça se as informações relacionadas aos EAM dos bancos de dados da ANVISA são de acesso público. Caso não, solicita-se que seja anexado na PB o consentimento da referida agência em

fornecer os dados. No projeto detalhado, é afirmado que os dados referentes ao sistema MedEffet são de acesso público.

**RESPOSTA DA PESQUISADORA:**

Os dados vinculados à agência responsável pelo gerenciamento das notificações brasileiras (ANVISA), aguarda liberação para acesso público e legalmente acessíveis com previsão para janeiro de 2021, como evidencia o anexo 1 (inserido no documento ProjetoDetalhadoJenniferGonella), para posterior análise unificada e comparativa. Ressalto que o acesso aos dados canadenses é aberto, de acordo com as diretrizes éticas do Canadá, este estudo utilizará dados públicos e legalmente acessíveis. Portanto, de acordo com o artigo 2.2 da última edição da Declaração de Política do Tri-Council: Conduta Ética para a Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Apreciação por um Comitê de Ética em Pesquisa não é necessária no Ministério da Saúde.

**PARECERISTA: PENDÊNCIA ESCLARECIDA.**

2. De acordo com o documento "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1628059.pdf": "Atraso no início das análises devido o aguardo do envio do banco de dados pela agência brasileira

**Endereço:** BANDEIRANTES 3900  
**Bairro:** VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3315-9197 **E-mail:** cep@eerp.usp.br



USP - ESCOLA DE  
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP



Continuação do Parecer: 4.499.833

Em atendimento ao subitem II.19 da Resolução CNS 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar relatório parcial e final "[...] após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados", em forma de "notificação". O modelo de relatório de CEP-EERP./USP se encontra disponível, em [http://www.eerp.usp.br/media/wcms/files/Fluxograma\\_enc\\_protocolos\\_CEP\\_05\\_2019.pdf](http://www.eerp.usp.br/media/wcms/files/Fluxograma_enc_protocolos_CEP_05_2019.pdf), na página 7 de 7.

Parecer apreciado ad referendum.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1628059.pdf	18/12/2020 15:40:58		Aceito
Outros	OficioRespostaPendenciasDezembroJenniferGonella.pdf	18/12/2020 15:40:38	JENNIFER MIDIANI GONELLA	Aceito
Cronograma	CronogramaAlterado_Conforme_PrevistoCepConep_JenniferGonella.pdf	09/12/2020 17:05:55	JENNIFER MIDIANI GONELLA	Aceito
Orçamento	OrcamentoDetalhadoJenniferGonella.pdf	29/10/2020 11:46:00	JENNIFER MIDIANI GONELLA	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoJenniferMGonella.pdf	29/10/2020 11:42:01	JENNIFER MIDIANI GONELLA	Aceito
Outros	CartaAutorizacaoBancodeDadosOrientadoraFernanda.pdf	20/10/2020 10:15:47	JENNIFER MIDIANI GONELLA	Aceito
Outros	AutorizacaoInstituicaoCoparticipanteAnvisa.pdf	19/10/2020 13:31:19	JENNIFER MIDIANI GONELLA	Aceito
Outros	OficioEncaminhamentoJenniferGonella.pdf	16/10/2020 17:04:02	JENNIFER MIDIANI GONELLA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEJenniferGonella.pdf	02/10/2020 16:57:24	JENNIFER MIDIANI GONELLA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhadoJenniferGonella.pdf	29/09/2020 15:54:38	JENNIFER MIDIANI GONELLA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** BANDEIRANTES 3900

**Bairro:** VILA MONTE ALEGRE

**CEP:** 14.040-902

**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3315-9197

**E-mail:** cep@eerp.usp.br

## ANEXO B – REGISTRO DO PROSPERO

---

[← Back](#)

---

Dear Sra. Gonella,

Thank you for submitting details of your systematic review "Impact of the COVID-19 pandemic on reports of adverse drug events to health authorities: a systematic review" to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record will be published on our website within the next hour.

Your registration number is: CRD42021251011

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility and remember to update your record when your review is published. You can log in to PROSPERO and access your records at <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>.

Comments and feedback on your experience of registering with PROSPERO are welcome at [crd-register@york.ac.uk](mailto:crd-register@york.ac.uk)