



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

LÍVIA ALVES OLIVEIRA DE SOUSA

**PREVALÊNCIA E CARACTERÍSTICAS DOS EVENTOS ADVERSOS A
MEDICAMENTOS NO BRASIL**

FORTALEZA

2016

LÍVIA ALVES OLIVEIRA DE SOUSA

**PREVALÊNCIA E CARACTERÍSTICAS DOS EVENTOS ADVERSOS A
MEDICAMENTOS NO BRASIL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia. Linha de pesquisa: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária. Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais.

FORTALEZA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S697p Sousa, Livia Alves Oliveira de.
Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil / Livia Alves Oliveira de Sousa. – 2016.
126 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2016.
Orientação: Prof. Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais.

1. Inquéritos populacionais. 2. Efeitos adversos. 3. Medicamentos. 4. Utilização de medicamentos. 5. Farmacovigilância. I. Título.

CDD 615

LÍVIA ALVES OLIVEIRA DE SOUSA

**PREVALÊNCIA E CARACTERÍSTICAS DOS EVENTOS ADVERSOS A
MEDICAMENTOS NO BRASIL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia. Linha de pesquisa: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária. Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais.

Aprovada em: 19/07/2016.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Mirian Parente Monteiro
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me acompanhar, me iluminar e me conceder forças em todos os momentos da minha vida.

Ao prof. Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais, pela excelente orientação, dedicação e pela confiança em mim depositada para realização do estudo.

A equipe PNAUM, em especial ao professor Sotero Serrate Mengue, e seus auxiliares Amanda Ramalho Silva, Luciano S. P. Guimarães e Andréia Turmina Fontanella.

As professoras Mirian Parente e Marta Maria, participantes da Banca de Qualificação, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas, que foram fundamentais para o aprimoramento do trabalho.

Aos colegas da turma de mestrado, pelo acompanhamento, auxílio durante os estudos e momentos de descontração que tornavam os dias difíceis mais alegres.

A minha família, em especial minha mãe e meu marido pelo carinho e apoio durante a realização do Mestrado.

RESUMO

Os medicamentos estão entre as principais causas de eventos adversos, afetando, diretamente, a segurança do paciente. Portanto, o presente trabalho tem como objetivo conhecer a prevalência de eventos adversos referidos por usuários de medicamentos no Brasil e seus fatores determinantes. Trata-se de um estudo transversal, de base populacional, realizado no período de setembro de 2013 a fevereiro de 2014, com dados coletados na Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos. Todas as pessoas que referiram o uso de pelo menos um medicamento e que tenham relatado pelo menos um problema com o seu uso foram consideradas como tendo sofrido um EAM. As variáveis independentes foram as demográficas, socioeconômicas, autopercepção do estado de saúde, número de medicamentos utilizados e automedicação. Realizou-se uma análise descritiva para estimar a prevalência e os intervalos de confiança a 95% (IC 95%) de EAM entre as variáveis estudadas e foram calculadas as razões de prevalência bruta e ajustada (regressão de Poisson) e seus respectivos IC 95% na investigação dos fatores associados aos EAM. O teste do Qui-quadrado de Pearson foi utilizado para a avaliação da significância estatística ($p < 0,05$). A prevalência de EAM na população brasileira foi de 6,6 % (IC 95% 5,89-7,41%), sendo maior e estatisticamente significativa, após a realização da análise ajustada, entre pessoas do sexo feminino; residentes nas regiões Nordeste e Centro-Oeste; que consumiam dois, de três a quatro, e cinco ou mais medicamentos; que possuíam autopercepção do estado de saúde “ruim”; e que se automedicavam. Os medicamentos que atuam no sistemas nervoso central e cardiovascular; os subgrupos terapêuticos analgésicos, antiinflamatórios/antirreumáticos e hormônios sexuais/moduladores do sistema genital; e os fármacos dipirona, levonorgestrel+etinilestradiol e hidroclorotiazida foram os mais associados ao aparecimento de EAM. A partir desse estudo foi possível conhecer a dimensão do problema ocasionado pelo consumo de medicamentos no Brasil. Os EAM mais referidos pelos entrevistados foram de natureza leve, considerados evitáveis, e estiveram associados a medicamentos de uso comum pela população.

Palavras-Chave: Inquéritos populacionais; Efeitos adversos; Medicamentos; Utilização de medicamentos; Farmacovigilância.

ABSTRACT

The drugs are among the main causes of adverse events, directly, affecting patient safety. Therefore, this study aims to evaluate the prevalence of adverse events reported by drug users in Brazil and its determinants. This is a cross-sectional population-based study, conducted from September 2013 to February 2014, which used data from the National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Drug Use. All people who reported using at least one medication and who have reported at least one problem with their use were considered to have suffered an ADE. The independent variables were the demographic, socioeconomic, self-perceived health status, number of used medicines and self-medication. We conducted a descriptive analysis to estimate the prevalence and Confidence Intervals at 95% (IC 95%) of EAM between the studied variables and ratios were calculated crude and adjusted prevalence (Poisson regression) and their respective IC 95% in the investigation of factors associated with ADE. The Pearson's chi-square test was used to evaluate statistical significance ($p < 0,05$). The prevalence of ADE in the Brazilian population was 6.6% (IC 95% 5,89-7,41%), and higher and statistically significant, after the completion of the adjusted analysis, among females; residents in the Northeast and Midwest; who consumed two, three to four, and five or more medications; who referred the "bad" state of health; and that self-medicated. In relation to ATC classification, drugs that act on the central nervous and cardiovascular systems; analgesics therapeutic subgroups, anti-inflammatory/ antirheumatic and sex hormones/modulators of the genital system; and drugs dipyrone, levonorgestrel + ethinyl estradiol and hydrochlorothiazide were the most associated with the onset of ADE. After this study, it was possible to know the scale of the problem caused by the consumption of medicines in Brazil. The ADE most mentioned by interviewed were mild, considered preventable, and were associated with drugs in common use by the population.

Keywords: Population surveys; Adverse effects; Drugs; Drug use; Pharmacovigilance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1. Sorteio por Conglomerados em três Estágios por Região Geográfica	52
Figura 1. Fluxograma do processo de seleção da população-alvo entre os entrevistados da PNAUM	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Número Mínimo de Entrevistas (NME)	50
Tabela 2. Prevalência dos eventos adversos a medicamentos, segundo variáveis demográficas, socioeconômicas (N= 1369). PNAUM, Brasil, 2014	62
Tabela 3. Prevalência dos eventos adversos a medicamentos, segundo as variáveis condições de saúde e consumo de medicamentos (N= 1369). PNAUM, Brasil, 2014	63
Tabela 4. Distribuição das razões de prevalência (RP) bruta e ajustada, conforme regressão de Poisson e seus respectivos intervalos de confiança a 95%, segundo as variáveis do estudo (N= 1369). PNAUM, Brasil, 2014	64
Tabela 5. Frequência dos Fármacos mais relacionados aos EAM, segundo a classificação ATC (1º nível) (n= 2.447). PNAUM, Brasil, 2014	65
Tabela 6. Frequência dos Fármacos mais relacionados aos EAM, segundo a classificação ATC (2º nível) (n= 2.447). PNAUM, Brasil, 2014	66
Tabela 7. Frequência dos Fármacos mais relacionados aos EAM, segundo a Classificação ATC (5º nível) (n= 2.447). PNAUM, Brasil, 2014	67
Tabela 8. Características dos eventos adversos a medicamentos. Órgão/Sistema afetado (N=1698). PNAUM, Brasil, 2014	68
Tabela 9. Eventos adversos a medicamentos referidos pelos entrevistados (N=1698). PNAUM, Brasil, 2014	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT Associação Brasileira de Normas Técnicas

ADR *Reaction Drug Adverse*

ADE *Adverse Drug Event*

AINES Antiinflamatórios não esteroidais

AMS Assistência Médica Sanitária

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATC *Anatomical Therapeutic Chemical Code*

DCNT Doenças Crônicas não Transmissíveis

DSS Determinantes Sociais da Saúde

EAM Eventos Adversos a Medicamentos

EM Erros de Medicação

FT Falha Terapêutica

HIV Vírus da Imunodeficiência Humana

IM Interação Medicamentosa

IT Inefetividade Terapêutica

IC Intervalo de Confiança

JIFE Junta Nacional de Fiscalização a Entorpecentes

MS Ministério da Saúde

NCC MERP *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*

NOTIVISA Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária

OMS Organização Mundial de Saúde

ONU Organização das Nações Unidas

OPAS Organização Pan-Americana da Saúde

OTC *Over the Counter*

PNAUM Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil

PNAD Pesquisa Nacional de Amostra por Domicílio

PNS Pesquisa Nacional de Saúde

PNSP Programa Nacional de Segurança do Paciente

POF Pesquisas de Orçamento Familiar

PPV Pesquisa sobre Padrão de Vida

PRM Problemas Relacionados a Medicamentos

RAM Reações Adversas a Medicamentos

RDC Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA

RP Razão de Prevalência

SINITOX Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas

SUS Sistema Único de Saúde

TB Tuberculose

TCLE Termo de Consentimento Livre Esclarecido

UFC Universidade Federal do Ceará

UPA Unidade Primária de Amostragem

URM Uso Racional de Medicamentos

VIGITEL Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Relevância e Justificativa	16
2 REFERENCIAL TEORICO	18
2.1 A importância do medicamento dada pela sociedade	18
2.2 Consumo de medicamentos	20
<i>2.2.1 Fatores que influenciam o consumo de medicamentos na sociedade</i>	<i>22</i>
<i>2.2.2 O uso racional de medicamentos versus uso irracional de medicamentos</i>	<i>26</i>
2.3 Segurança do paciente	27
2.4 O desenvolvimento da Farmacovigilância e a atuação da ANVISA no do setor farmacêutico brasileiro	28
2.5 Estudos de Utilização de Medicamentos no Brasil	31
2.6 Eventos Adversos a medicamentos	33
<i>2.6.1 Eventos adversos a medicamentos no Mundo</i>	<i>42</i>
<i>2.6.2 Eventos adversos a medicamentos no Brasil</i>	<i>45</i>
3 OBJETIVOS	48
3.1 Objetivo Geral	48
3.2 Objetivos Específicos	48
4 MÉTODOS	49
4.1 Descrição do projeto PNAUM	49
<i>4.1.1 Caracterização e População do Estudo</i>	<i>49</i>
<i>4.1.2 Desenho Amostral</i>	<i>49</i>
<i>4.1.3 Coleta dos Dados</i>	<i>52</i>
<i>4.1.4 Controle de Qualidade dos dados obtidos na pesquisa</i>	<i>53</i>
<i>4.1.5 Instrumentos Utilizados na pesquisa PNAUM</i>	<i>54</i>
4.2 Descrição da Metodologia adotada para análise dos EAM	56
<i>4.2.1 Informações sobre as variáveis pesquisadas</i>	<i>58</i>
<i>4.2.2 Análise dos Dados</i>	<i>60</i>
4.3 Aspectos Éticos do projeto PNAUM	61
5 RESULTADOS	62
6 DISCUSSÃO	70
6.1 Análise da prevalência de EAM na população brasileira	70

6.2 Fatores associados ao aparecimento de EAM na população brasileira	73
6.3 Análise dos grupos anatômicos, subgrupos terapêuticos e fármacos que mais ocasionaram EAM.....	79
6.4 Análise dos órgãos/sistemas mais afetados e dos EAM referidos pelos entrevistados.....	84
6.5 Contribuição do farmacêutico para prevenção de EAM na população através da Farmacovigilância	87
6.6 Limitações da Pesquisa	90
7 CONCLUSÃO	92
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	93
REFERÊNCIAS	94
ANEXO	119

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento tecnológico na área farmacêutica tornou-se expressivo ao longo do século XX, em que os medicamentos passaram a ser um importante instrumento terapêutico, desempenhando um papel fundamental no processo de assistência à saúde e garantia da qualidade de vida, sendo capazes de produzir a cura, prolongar a vida e minimizar ou retardar o surgimento de complicações associadas a diversas doenças (LEITE *et al.*, 2008). Entretanto, paralelo ao desenvolvimento dos medicamentos, as limitações dos ensaios clínicos e sua inserção cada vez maior no processo de assistência à saúde do paciente, observou-se o quanto seu uso seria complexo e repleto de riscos, decorrente do aparecimento dos seus efeitos indesejáveis (KAWANO *et al.*, 2006).

Assim, surgiu a necessidade de um acompanhamento pós-comercialização, para garantir a segurança do paciente (CANO, 2011), já que os medicamentos são capazes de causar danos à saúde até mesmo quando utilizados de forma racional (ROCHA, 2014).

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS) “um incidente que resulte em dano ao paciente” é denominado Evento Adverso (EA) (WHO, 2009, p. 23), quando esses danos são ocasionados pelo uso de medicamentos chamamos de Eventos Adversos a Medicamentos (EAM), o qual é definido da seguinte forma:

[...] qualquer injúria ou dano causado ao paciente pela intervenção médica relacionada aos medicamentos, provocado pela utilização adequada, inadequada, ou pela falta de acesso àqueles fármacos clinicamente necessários e que pode resultar em diferentes desfechos, incluindo o agravamento de um problema de saúde existente, a ausência de melhora esperada no estado de saúde, o surgimento de uma nova patologia, a mudança de uma função orgânica, ou uma resposta nociva devido ao uso de medicamentos (WHO, 2009, p. 104).

De acordo com o relatório do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA), os medicamentos estão entre as principais causas de Eventos Adversos registrados no Brasil, entre os anos de 2006 a 2013, em que, do total de 103.887 eventos adversos, 38.730 estavam relacionados a medicamentos (ANVISA, 2014).

Os EAM são considerados um grave problema de saúde pública, uma vez que, além de serem responsáveis pelo aumento da morbimortalidade entre pacientes, também ocasionam gastos desnecessários aos sistemas de saúde (SOUZA, 2013). Portanto, causam impacto negativo no âmbito clínico, humanístico e econômico sobre a população (SOUZA *et al.*, 2014).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão normatizador e regulamentador, atuando em todos os setores relacionados a produtos e serviços na área da saúde (ou de interesse da saúde), desde a produção até a pós-comercialização, que possam afetar a saúde da população brasileira (ANVISA, 2010). Assim, tem como função institucional realizar a Farmacovigilância, desenvolvendo “atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos” (WHO, 2002, p. 7).

Com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 4/2009 a ANVISA classifica os EAM como:

- I. Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos;
- II. Eventos Adversos por desvios da qualidade de medicamentos;
- III. Eventos Adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos;
- IV. Interações medicamentosas;
- V. Inefetividade terapêutica, total ou parcial;
- VI. Intoxicações relacionadas a medicamentos;
- VII. Uso abusivo de medicamentos;
- VIII. Erros de medicação, potenciais e reais (BRASIL, 2009).

A Reação Adversa a Medicamento (RAM) “é um evento adverso em que existe uma possibilidade racional de uma relação causal entre o uso do medicamento e o evento” (BANAHAN III, 2013, p.155). Consequentemente, é um dos EAM mais frequentes, sendo apontado como uma importante causa de admissão hospitalar, ocorrendo entre 0,5% a 54,5% das internações em uma instituição de saúde (VARALLO; MASTROIANNI, 2013, p. 25). Em ampla revisão sistemática Kongkaew *et al.* (2008) identificaram diferentes prevalências de internações associadas à RAM, variando conforme as faixas etárias, sendo 4,1% para crianças, 6,3% e 10,7% para adultos e idosos, respectivamente. Já na comunidade a prevalência de RAM varia de 5% a 35% entre os indivíduos que consomem medicamentos (SOUZA, 2013).

Atualmente, existem vários estudos sobre eventos adversos na área hospitalar, no entanto, quando se trata da detecção de eventos adversos na comunidade, as pesquisas tornam-se bastante reduzidas, conforme mostra o estudo realizado por Souza *et al.*, (2014), que ao analisar a prevalência da morbimortalidade relacionadas ao uso de medicamentos e de riscos associados, no Brasil, identificaram 45 estudos, desses 31 foram realizados no contexto hospitalar, 10 através de bases de dados e apenas 4 na comunidade. Apesar disso, estudos dessa natureza são importantes, já que, após a alta

hospitalar, o paciente passa a ser responsável pela sua terapia medicamentosa, tornando-se mais vulnerável aos problemas advindos do uso de medicamentos (MARQUES; ROMANO-LIEBER, 2014). Cerca de 11% a 23% dos pacientes apresentam EAM após alta hospitalar, desses, estima-se que 6% a 27% são evitáveis (MARQUES; ROMANO-LIEBER, 2014). Esse fato torna-se mais preocupante se pensarmos que, ao sofrer um EAM fora do contexto hospitalar, o paciente estaria sem assistência médico-ambulatorial necessária, fato que poderia ocasionar desde consequências leves, de pouca relevância clínica, até mesmo ocasionar prejuízos graves como hospitalização e óbito (SOUZA *et al.*, 2014).

No domicílio o indivíduo está sujeito a diversas influências, sociais e culturais, externas ao ambiente hospitalar, que induzem a modificação ou alteração do tratamento prescrito (MARQUES; ROMANO-LIEBER, 2014). O marketing farmacêutico, a interferência de amigos e familiares, a influência de balconistas durante a aquisição do medicamento, a dificuldade de acesso aos serviços de saúde, a falta de acompanhamento terapêutico eficaz, as dúvidas pessoais por orientação inadequada ou insuficientes sobre seu tratamento são alguns dos fatores que interferem na terapia e contribuem para ocorrência de EAM (ARRAIS, 2009, p. 27; COSTA *et al.*, 2011; MARQUES; ROMANO-LIEBER, 2014). Arrais (2009, p.17) afirma que “conhecer o perfil de eventos adversos na comunidade é de extrema importância, porque é onde o consumo é maior e se realiza em condições menos rigorosas”.

Estudos envolvendo EAM na população são importantes, pois fornecem valiosas informações aos gestores do sistema de saúde para direcionar a realização de ações governamentais voltadas a minimizar e/ou prevenir a ocorrência de incidentes relacionados a medicamentos, auxiliando no processo de segurança do paciente (REIS, 2009; SOUZA *et al.*, 2014). Entretanto, não existe um trabalho de abrangência nacional que verifique a prevalência de EAM na população brasileira, dada a dificuldade em coletar e analisar os dados provenientes de todas as regiões do Brasil.

É nesse contexto que está inserido o presente trabalho, com qual objetiva-se estimar a prevalência de eventos adversos referidos por usuários de medicamentos no Brasil e identificar seus fatores determinantes.

1.1 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

O presente estudo utiliza dados do componente inquérito populacional da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos – PNAUM. Esse projeto foi instituído pela Portaria nº 2.077, de 17 de setembro de 2012, do Ministério da Saúde e teve como objetivo principal avaliar o acesso, a utilização e o uso racional de medicamentos pela população brasileira. Dessa forma, os resultados obtidos na PNAUM fornecerão informações importantes aos governantes para o aprimoramento das políticas públicas, principalmente a relativa a assistência farmacêutica, bem como a consolidação do Sistema Único de Saúde (SUS) (PNAUM, 2014).

Para isto, foi organizado um grupo envolvendo pesquisadores de 11 Instituições de Ensino Superior, entre elas a Universidade Federal do Ceará (UFC), os quais ficaram responsáveis pela organização da pesquisa e análise das informações.

Dentro dessa perspectiva, considerando o instrumento desenvolvido, surgiu a oportunidade de estudar a prevalência de eventos adversos a medicamentos na população brasileira, bem como seus fatores determinantes, atividade esta, que ficou sob a responsabilidade da equipe de pesquisadores da UFC. A escolha do tema do presente estudo pela pesquisadora, também foi motivado, pelo seu envolvimento junto a Vigilância Sanitária do município de Fortaleza e a realização de atividades diárias visando prevenir ou minimizar os efeitos prejudiciais causados à saúde dos indivíduos. Os EAM inserem-se nesse processo, uma vez que ocasionam danos à saúde do paciente e para que sejam evitados é necessário conhecer sua prevalência, bem como seus fatores determinantes.

Considerando a escassez de dados de abrangência nacional sobre o assunto, um banco de dados dessa natureza é uma importante fonte de informação a ser explorada, contribuindo para promoção da segurança do paciente.

Outro ponto que ressalta a importância da realização desse estudo ocorre ao analisarmos o contexto do consumo de medicamentos pela população brasileira, em que podemos evidenciar:

1. Altos índices de morbimortalidade ocasionadas pelo uso indiscriminado de medicamentos (SOUZA, 2013). Fato que pode ser explicado pelo alto consumo de medicamentos pela população brasileira, estimulado principalmente pelo marketing farmacêutico e impulsionado pelas lógicas do mercado (COSTA *et al.*, 2011), pelo número excessivo de farmácias, drogarias e especialidades farmacêuticas em circulação,

com acesso fácil a diversos tipos de medicamentos, incluindo os sujeitos à prescrição e os de controle especial, que favorecem o aumento do uso irracional, indiscriminado e abusivo de medicamentos, pela automedicação e pela polimedicação (ARRAIS, 2009, p. 27; MENDES, 2010). Essa situação torna-se mais grave, uma vez que o Brasil possui uma expressiva parte da população vivendo em condições sanitárias precárias, sugerindo maior adoecimento (OLIVEIRA, 2012a), conseqüentemente aumento do consumo de medicamentos, que aliada as dificuldade de acesso aos serviços médicos, contribui para aumento da automedicação (AQUINO, 2008), a qual sendo realizada de forma inadequada, pode ocasionar danos à saúde do paciente, contribuindo para o aparecimento de EAM (VITOR *et al.*, 2008; SCHMIEDL *et al.*, 2014).

2. Ainda vivemos em uma sociedade com o pensamento errôneo de que o medicamento é a cura para todas as doenças do corpo e que não causa males à saúde do indivíduo. Essa cultura está enraizada na população, fato que além de estimular o consumo, dificulta a conscientização do uso racional de medicamentos (AQUINO, 2008; DANTAS, 2010).

3. Atualmente, tem-se um expressivo aumento da expectativa de vida da população brasileira e conseqüentemente de uma população idosa crescente, com várias comorbidades e polimedicada (RIBAS; OLIVEIRA, 2014; NALOTO *et al.*, 2016). Os idosos são um grupo bastante vulnerável a ocorrência de EAM, especialmente, em decorrência do aparecimento das doenças crônicas, das manifestações clínicas decorrentes do envelhecimento e de regimes terapêuticos complexos (GONÇALVES *et al.*, 2014), que incluem medicamentos considerados potencialmente perigosos (GORZONI *et al.*, 2012) e polimedicação, que podem resultar em interações medicamentosas potenciais (LEÃO *et al.*, 2014).

4. A elevada incidência de intoxicação humana, ocasionada pelo uso de medicamentos, tem sido considerada um dos problemas de saúde pública no Brasil, uma vez que desde 1994, os medicamentos destacam-se, entre os agentes tóxicos estudados, como principal causador de intoxicação no país (MOTA, *et al.*, 2012). De acordo com o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), em 2013, no Brasil, dos 42.128 casos de intoxicação, 11.985 (28,45%) foram ocasionados pelo uso de medicamentos (SINITOX, 2013). Mota *et al.* (2012) atribuem esse fato ao elevado consumo de medicamentos pela população, decorrente, principalmente, dos problemas sociais e da fragilidade na política de vigilância sanitária do país.

5. O Sistema Nacional de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA), responsável por receber notificações de eventos adversos e queixas técnicas, de produtos e serviços, sujeitos a vigilância sanitária no Brasil, vem registrando de forma crescente, desde sua implementação, em 2006, inúmeros problemas relacionados aos medicamentos, conforme mostrado em seus relatórios (ANVISA, 2014), fato que corrobora com as evidências apresentadas acima. Entretanto, não é possível identificar com precisão a prevalência de EAM ocorridos no país, em virtude da subnotificação de casos (OLIVEIRA *et al.*, 2013), e foco dos estudos realizados com essa temática na área hospitalar, o que dificulta a identificação dos fatores de risco para EAM, e, conseqüentemente, a elaboração de estratégias específicas voltadas a minimizar e/ou prevenir a ocorrência de incidentes relacionados a medicamentos (SOUZA *et al.*, 2014).

Diante desse cenário é de se esperar a ocorrência de eventos adversos a medicamentos em nossa população. Dessa forma, ressalta-se a importância de realizar estudos de utilização de medicamentos voltados para essa temática na comunidade, de modo que sejam obtidos dados, os quais demonstrem a necessidade de desenvolver ações educativas sobre o uso racional de medicamentos, junto à população e aos profissionais de saúde.

2. REFERENCIAL TEORICO

2.1 A IMPORTÂNCIA DO MEDICAMENTO CONFERIDA PELA SOCIEDADE

O adoecimento é um fato inerente à vida, esforços para compreender e intervir sobre o processo saúde-doença são conhecidos desde a antiguidade (SILVA, 2011). Com a evolução do uso de medicamentos e a descoberta da sua importância para a sociedade, estes passaram a ocupar, de forma crescente, lugar de destaque no processo saúde-doença, tornando-se um importante instrumento terapêutico para cura das doenças e alívio dos sintomas (RENOVATO, 2008).

Por outro lado, ao longo do tempo, incorporou-se a saúde na cultura do consumo, tendo o medicamento como principal mercadoria, vinculada e subordinada as lógicas de mercado (DANTAS, 2010), sujeitos aos conflitos de interesse e a acirrada competitividade, afastando-se da sua finalidade principal, que é atuar na prevenção, diagnóstico e tratamento das enfermidades do paciente (VITOR *et al.*, 2008).

O papel desempenhado pelo medicamento, no atual contexto da sociedade, é denominado medicalização da saúde, em que há uma busca exacerbada de adquirir a saúde, como valor máximo da vida, entre os indivíduos (DANTAS, 2010), e o medicamento surge como um produto capaz de resolver de forma “mágica” todos os problemas do corpo, deixando de ser apenas um recurso terapêutico, sem apresentar qualquer efeito danoso na saúde do paciente (AQUINO, 2008; RENOVATO, 2008). Assim, inseriu-se na população o pensamento errôneo de que a enfermidade é um fenômeno exclusivamente orgânico, que pode ser tratado apenas com o uso do medicamento, visto como uma mercadoria altamente desejada para se obter a saúde (NAVES *et al.*, 2010).

Entretanto, a definição de saúde é bastante clara, não considerando apenas os aspectos biológicos, mas também os sociais, possuindo uma concepção ampla, para além de um enfoque centrado na doença, inserida na Constituição da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1948, como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não meramente a ausência de doença ou enfermidade” (OLIVEIRA; SANTO, 2013, p. 10).

Diversos fatores sociais, pessoais, culturais e psicológicos que permeiam a sociedade promovem a saúde do indivíduo (água, ar, moradia, trabalho, alimentação, saneamento básico, transporte, lazer, relações sociais, culturais e familiares, dentre outros). Dessa forma, podemos perceber que o processo saúde-doença ocorre de maneira desigual, recebendo influência direta do local que os indivíduos ocupam na sociedade (VIANNA, 2011). A esses fatores determinantes e condicionantes do processo saúde-doença foram denominados como Determinantes Sociais da Saúde (DSS) (ROCHA; DAVID, 2015).

No contexto de um sistema de saúde muitas vezes insatisfatório, como é o caso do Brasil, não é percebido a importância dos DSS e dos aspectos contextuais das enfermidades (NAVES *et al.*, 2010), assim os medicamentos assumem o papel central para promover a saúde dos indivíduos (DANTAS, 2010).

A procura imediata de saúde, através da utilização de medicamentos, é reflexo de uma medicina mais curativa do que preventiva, que ocorre em diversos países, como é o caso do Brasil (OLIVEIRA; SANTO, 2013). Entretanto, é necessário investir no desenvolvimento de políticas públicas, intervindo nas desigualdades sociais e implementando outras medidas de promoção da saúde e prevenção de doenças (ARRAIS, 2009, p. 25), reconhecendo a saúde como um fenômeno biopsicossocial e o medicamento

como um recurso terapêutico intermediário ou complementar no processo de atenção à saúde (NAVES *et al.*, 2010).

Dessa forma, a importância excessiva que a sociedade dá ao medicamento reflete diretamente no seu padrão de consumo, e nas consequências geradas por estes a saúde dos indivíduos (SANTOS, 2012), conforme serão abordados nos próximos tópicos.

2.2 CONSUMO DE MEDICAMENTOS

O consumo de medicamentos na sociedade é influenciado por diversos fatores como a estrutura demográfica, fatores socioeconômicos e culturais, perfil de morbidade da população e políticas governamentais realizadas nesse setor (COSTA *et al.*, 2011). Além disso, o mercado farmacêutico, o marketing da indústria farmacêutica e o grande número de medicamentos prescritos pelos médicos, são alguns dos fatores que contribuem para o aumento no consumo e utilização irracional de medicamentos (ARRAIS, 2009, p. 27).

Nos últimos anos observa-se um aumento no consumo de medicamentos pela população brasileira, como mostram as pesquisas realizadas pela empresa IMS Health, empresa que audita o mercado farmacêutico mundial, uma vez que, em 2007, o Brasil ocupava a décima posição no ranking mundial de consumo de medicamentos, em 2012, subiu para sexta colocação, e estima-se que, em 2017, ocupe o quarto lugar no mercado internacional (IMS HEALTH, 2013). Juntamente com o Brasil, outros países encontram-se entre os 10 maiores mercados consumidores do mundo. Os Estados Unidos lidera no ranking, ocupando a primeira posição, seguidos pelo Japão, China, Alemanha e França respectivamente. Ainda Itália, Reino Unido, Canadá e Espanha fazem parte desse grupo (IMS HEALTH, 2013).

No estudo transversal de base populacional, realizado por Goes (2014), através dos dados coletados a partir da Pesquisa de Orçamentos Familiares de 2008/2009 do IBGE, objetivando analisar a aquisição de medicamentos nas residências do Brasil, foi identificado uma aquisição de medicamentos em 81,2% dos domicílios investigados no período de 30 dias, totalizando uma média de 2,4 medicamentos por domicílio e 0,72 medicamento por habitante, sendo as regiões Sul e Sudeste consideradas as maiores consumidoras com média de 0,81 e 0,79 medicamento/habitante, respectivamente. O autor correlaciona esse resultado aos dados obtidos no SINITOX, que aponta para uma maior ocorrência de intoxicações por medicamentos nas regiões Sul e Sudeste do país.

Os medicamentos mais adquiridos foram aqueles para tratar os sistemas nervoso e cardiovascular e do aparelho digestivo/metabolismo.

O elevado consumo de medicamentos tornou-se uma preocupação mundial, devido aos problemas que estes podem ocasionar a saúde dos indivíduos e aos custos gerados por eles aos sistemas de saúde (SOUZA, 2013). Assim torna-se importante a realização de estudos relativos a utilização de medicamentos e aos fatores que contribuem para seu uso, uma vez que, através desses dados, é possível compreender melhor o papel desempenhado pelos medicamentos no contexto da saúde pública no país, e quais atitudes devem ser tomadas pelos gestores do sistema de saúde, para promover o uso racional de medicamentos na população e minimizar os danos associados ao seu consumo (COSTA *et al.*, 2011).

Analisando os dados apresentados nos estudos de utilização de medicamentos pode-se observar:

- a) Em relação à população infantil, estudos indicam um consumo elevado de medicamentos em crianças, particularmente nas menores de dois anos (SANTOS *et al.*, 2009; MORAES *et al.*, 2013), em que a mãe aparece como principal orientadora do consumo de medicamentos, na ausência de orientação médica (LESSA; BOCHNER, 2008).
- b) Entre os adultos, observa-se uma maior utilização de medicamentos no sexo feminino, essa diferença tem sido explicada pelas diferenças biológicas e socioculturais, uma vez que maior adoecimento e autocuidado fazem com que as mulheres busquem mais os serviços de saúde, e conseqüentemente, estejam mais expostas ao consumo de medicamentos (SANTOS *et al.*, 2009; NEVES *et al.*, 2013).
- c) Verifica-se também que há uma elevação no consumo de medicamentos com o aumento da idade, em geral, decorrente da maior prevalência de morbidades nas idades mais avançadas (GONÇALVES *et al.*, 2014).

Portanto, crianças, mulheres e idosos estão mais suscetíveis aos agravos causados pelo uso elevado medicamentos, sendo essencial desenvolver ações e políticas públicas, voltadas a conscientização do uso racional de medicamentos, direcionadas a esses subgrupos populacionais. Além destes, Costa *et al.* (2011) apontam para um maior consumo de medicamentos entre indivíduos com maior poder aquisitivo, maior escolaridade e portadores de doenças crônicas.

2.2.1 Fatores que influenciam o consumo de medicamentos na sociedade

a. Problemas Sociais e Dificuldade de Acesso aos Serviços de Saúde

O modelo econômico de uma sociedade afeta diretamente a distribuição das riquezas naturais e as condições de vida da população (SOUSA, 2014), assim quanto melhor a situação econômica dos indivíduos, ou da região em que vivem, melhor o estado de saúde e o acesso aos serviços de saúde da população (POLITI, 2014).

Dessa forma, a situação social e o meio onde o indivíduo vive influencia diretamente na sua saúde, determinando o tipo de doença a ser manifestada e o nível de consumo de medicamentos (ALENCAR, 2007), ou seja, as pessoas que residem em locais com saneamento básico precário, estarão expostas a diversos tipos de enfermidades, principalmente as doenças infecciosas, que influenciarão na quantidade e no tipo de medicamentos utilizados (MENDONÇA; MOTTA, 2005; ARRAIS, 2009, p. 44).

Países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, em que há uma má distribuição de renda, e uma parcela da população vive em péssimas condições de saúde, observa-se um maior adoecimento destes indivíduos e conseqüentemente uma maior necessidade de acesso aos serviços de saúde e ao consumo de medicamentos (AQUINO, 2008), entretanto essa demanda não é plenamente atendida, conforme mostrado no trabalho realizado por Politi (2014). O autor avaliou as desigualdades na utilização dos serviços de saúde, utilizando dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), realizada em 2008, no Brasil, e identificou que a utilização dos serviços de saúde é desigual em favor dos indivíduos com maior poder aquisitivo, e ainda que, a maior parte dos gastos privados em saúde é realizado com medicamentos (POLITI, 2014).

Dessa forma, a dificuldade de atendimento médico, aliada a facilidade na obtenção de medicamentos sem prescrição médica, estimula a cultura da automedicação entre os brasileiros (AQUINO, 2008), assim o consumo de medicamentos também pode ser considerado um reflexo da qualidade dos serviços de saúde prestado no país (PERDIZES *et al.*, 2015).

b. Automedicação

O ato de automedicar-se é um fenômeno que está presente desde o início da história da humanidade, em que o indivíduo busca, através dessa prática, o alívio dos sintomas e a cura para diversas doenças (OLIVEIRA, 2012b).

A automedicação é definida como a seleção e o uso de medicamentos, para tratar doenças ou sintomas percebidos pelas pessoas sem a prévia prescrição médica (WHO, 1998). Quando realizada de forma inadequada pode ser potencialmente prejudicial à saúde do usuário (VITOR *et al.*, 2008).

Ainda em 2003, uma pesquisa realizada, por Carvalho *et al.* (2003), através dos dados obtidos pela Empresa Brasileira de Pesquisa Mundial de Saúde, analisou o uso de medicamentos pela população brasileira, e revelou que, quase metade dos entrevistados (49%) relataram uso de medicamentos no período de referência do estudo, desses 25% precisariam de prescrição médica. Na revisão sistemática de estudos transversais de base populacional, sobre a prevalência da automedicação no Brasil, presentes na literatura, realizado por Domingues *et al.* (2015), foi identificado que, aproximadamente, 35% da população adulta brasileira pratica a automedicação.

Adquirir medicamentos através da indicação terapêutica, em farmácias e drogarias, mesmo nos casos em que é necessário a realização de exames clínicos e laboratoriais para o diagnóstico de determinada doença, é uma prática comum e irresponsável (NAVES, 2006), já que o consumo de medicamentos inapropriados e a falta de conhecimento e da orientação para uso adequado, pode mascarar os sintomas de uma doença, expor o indivíduo a ocorrência de EAM e ocasionar mais gastos a saúde desnecessários (VITOR *et al.*, 2008).

Outro fator que está associado a automedicação é marketing realizado pela indústria farmacêutica, que utiliza de estratégias criativas, por meio de propagandas comerciais, para estimular o consumo de medicamentos (AQUINO, 2008).

c. Marketing da Indústria Farmacêutica

A indústria farmacêutica, através da propaganda, é outro fator que tem alimentado o crescente consumo de medicamentos, pela criação irreal de necessidades, pois elas causam a falsa impressão de que os medicamentos trazem apenas benefícios à

saúde da população, estimulando diretamente seu consumo irracional (ALENCAR, 2007).

As informações sobre os medicamentos veiculadas na mídia, muitas vezes, são tendenciosas e imparciais, tratando-os como uma mercadoria, em que predominam as propriedades medicamentosas benéficas em detrimento dos efeitos danosos (SOUSA *et al.*, 2014).

O desenvolvimento do *marketing* da indústria farmacêutica direcionado para os prescritores tem como objetivo influenciá-los na escolha da terapia medicamentosa, uma vez estes apresentam um elo direto entre as indústrias farmacêuticas e o consumidor final; entretanto é necessário que tenham uma atitude crítica para filtrar as informações de qualidade e aplica-las na escolha dos fármacos apropriados, realizando uma prescrição racional, porém isso nem sempre ocorre (BÉRIA, 2004; ARRAIS, 2009, p. 34). Além dos médicos, os farmacêuticos e balconistas também são alvo do *marketing* farmacêutico, os quais recebem brindes e bonificações para induzirem o consumo de determinados medicamentos (ARRAIS, 2009, p. 33).

As informações sobre medicamentos na mídia são fundamentais, porém suas fontes devem abordar os efeitos benéficos e os riscos da utilização dos medicamentos, sendo isentas de interesses financeiros e baseadas em estudos reconhecidos, tornando-se imprescindíveis para ampliação da consciência sanitária da população (SOUSA *et al.*, 2014). Portanto, estas informações devem ser alvo de intensa fiscalização, por parte dos órgãos responsáveis, evitando a propagação de ideias que podem colocar em risco a saúde dos cidadãos e alertando para as consequências do consumo inadequado de medicamentos (CAVALCANTE *et al.*, 2014).

d. Envelhecimento Populacional

Os avanços da tecnologia na área da saúde, as mudanças na qualidade de vida, e os comportamentos relacionados à fecundidade e mortalidade proporcionaram um aumento da longevidade populacional, tornando o envelhecimento populacional um fenômeno mundial (NEVES *et al.*, 2013). Veras (2009) relata que nas últimas décadas houve um expressivo aumento da população idosa no Brasil, demandando um aumento no uso dos serviços de saúde, gerados pela maior carga de doenças nessa população.

O maior consumo de medicamentos, especialmente os de uso contínuo, em idosos, é decorrente da maior incidência de doenças crônico-degenerativas

(GONÇALVES *et al.*, 2014), uma vez que o processo de envelhecimento causa redução progressiva dos tecidos ativos no organismo, perda da capacidade funcional e modificações significativas das funções metabólicas (MEDEIROS; ARRUDA, 2013).

Os estudos de utilização de medicamentos no Brasil apontam para o excessivo consumo de medicamentos entre a população idosa, como podemos ver nos trabalhos de:

- 1- Filho, Marcopito e Castelo (2004), em Fortaleza, de 80,3%;
- 2- Flores e Mengue (2005), no Rio Grande do Sul, de 86%;
- 3- Ribeiro *et al.*(2008), em Belo horizonte, de 90,1%.

e. Outros Fatores:

O excessivo número de farmácias e drogarias estimulam o consumo de medicamentos, pois a ampla disponibilidade de medicamentos nesses locais aumenta a possibilidade do consumo irracional, decorrente, de modo geral, dos interesses comerciais que se sobrepõem a real finalidade do estabelecimento farmacêutico como um local de promoção a saúde população (ARRAIS, 2009, p. 34; DOMINGUES *et al.*, 2015).

De acordo com os relatórios de fiscalização do Conselho Federal de Farmácia, existiam 75.716 farmácias e drogarias registradas no Brasil, até dezembro de 2013 (CFF, 2014). Domingues *et al.* (2015) ressaltam que o Brasil possui um número de farmácias e drogarias, aproximadamente, três vezes maior do que o recomendado pela OMS, que afirma ser o ideal, no máximo, uma farmácia para cada 10 mil habitantes.

Além disso, o excessivo número de especialidades farmacêuticas em circulação, também influenciam o consumo de medicamentos, porém como muitos destes medicamentos possuem eficácia e segurança duvidosas, podem ser perigosos a saúde do indivíduo (ARRAIS, 2009, p. 30).

Os medicamentos de venda livre (OTC's) são aqueles cuja dispensação não exige receita expedida por profissional, sendo utilizados para tratar sintomas e distúrbios menores (KIYOTANI; MASTROIANNI, 2014). Assim, estes possuem ampla liberdade comercial e permissão para veiculação de propagandas diretas ao consumidor o que estimula seu consumo irracional (KIYOTANI; MASTROIANNI, 2014). Entretanto, apesar de não necessitarem da prescrição para serem vendidos, não significa que estão isentos de riscos, pois podem causar danos à saúde do paciente, decorrentes de EAM, como reações adversas a medicamentos e interações medicamentosas sérias (ARRAIS, 2009, p. 37; FERNANDES; CEMBRANELLI, 2015).

Outro fator que podemos relatar é o fácil acesso desses medicamentos nos estabelecimentos farmacêuticos, através do telefone, e pela internet, que associada a ausência da orientação farmacêutica e a dificuldade de fiscalização sanitária, facilitam o consumo indiscriminado de medicamentos e predispõem os usuários aos riscos deste tipo de comércio (ARRAIS, 2009, p. 38).

Enfim, diante do exposto pode-se observar o consumo excessivo e irracional de medicamentos pela população brasileira.

2.2.2 O Uso Racional de Medicamentos versus Uso Irracional de medicamentos

O Uso Racional de Medicamentos (URM), de acordo com a OMS, é definido como: “a situação em que o paciente recebe o medicamento apropriado a sua necessidade clínica, na dose e posologia corretas, por um período de tempo adequado, e ao menor custo para si e para a comunidade” (OMS, 2002, p. 1).

O uso irracional de medicamentos pode ter diversas consequências tais como: Eventos Adversos a medicamentos (EAM), as Reações Adversas a Medicamentos (RAM), Intoxicação Medicamentosa (IM), Inefetividade Terapêutica (IT) e Baixa adesão ao tratamento. Além disso, pode ser necessário atendimento médico e novos tratamentos, acarretando um aumento global dos custos de assistência à saúde (SOUZA, 2013).

O uso irracional de medicamentos é um problema mundial, evidenciado através da seguinte frase da Organização Mundial de saúde “mais de 50% de todos os medicamentos são prescritos, dispensados ou vendidos incorretamente, e mais de 50% dos pacientes os usam de forma incorreta” (WHO, 2010, p. 1).

O uso irracional de medicamentos é um problema complexo, que envolve questões culturais, sociais e econômicas, sendo uma prática cultural comum em nossa sociedade, especialmente através da automedicação (NAVES *et al.*, 2010). Para Aquino (2008), as consequências do uso irracional no Brasil são alarmantes, pois, aproximadamente, um terço das internações ocorridas no país é decorrente do uso incorreto de medicamentos.

Portanto, para prevenir a ocorrência de danos ocasionados pelo consumo de medicamentos, especialmente em decorrência do uso irracional, os governantes precisam obter informações específicas sobre esse problema, com objetivo de desenvolver estratégias de promoção do uso racional de medicamentos e monitorar o impacto das possíveis intervenções (NAVES *et al.*, 2010). Assim, a Farmacovigilância, realizada no

Brasil pela ANVISA, surge como um valioso instrumento de promoção da segurança do uso de medicamentos na população (CARDOSO; AMORIM, 2013).

2.3 SEGURANÇA DO PACIENTE

O conceito de segurança e as exigências do que é aceito como seguro modificaram-se ao longo do século XX, em função dos avanços no conhecimento científico sobre os fármacos e à medida em que ocorreram desastres resultantes da utilização de medicamentos (RISSATO *et al.*, 2008).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a segurança do paciente é definida como “à redução ao mínimo aceitável do risco de dano desnecessário associado ao cuidado de saúde” (WHO, 2009, p. 15).

O amplo consumo de medicamentos e suas consequências nos aspectos clínico e econômico tornaram o tema Segurança do Paciente objeto de interesse mundial (SOUZA *et al.*, 2010; CLINCO, 2013), com o objetivo proteger os pacientes do excessivo intervencionismo terapêutico e minimizar o risco de eventos adversos, especialmente os evitáveis (MARQUES; ROMANO-LIEBER, 2014).

A segurança do paciente passou a ser tratada como questão de alta prioridade, a partir de 1999, com a publicação do livro *To Err is Human: Building a Safer Health Care System*, do Institute of Medicine, e dos relatórios do *Committee on Quality of Health Care in America*, dos EUA, com dados sobre a mortalidade relacionada a erros advindos do cuidado à saúde que poderiam ser evitados (REIS *et al.*, 2013).

Posteriormente, em 2004, a Organização Mundial de Saúde (OMS) adotou a questão da Segurança do Paciente como assunto de extrema importância, na discussão das políticas de saúde, e criou a Aliança Mundial para a Segurança do Paciente, com o intuito de reduzir os erros relacionados às práticas assistenciais e melhorar a qualidade no cuidado à saúde (SILVA *et al.*, 2012a). Ainda em 2004, foram estabelecidas metas para melhorar a segurança do paciente, dentre elas destaca-se a intervenção e o desenvolvimento de ações para evitar a ocorrência de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos (REIS *et al.*, 2013). No Brasil, em 2013, foi instituído o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), através da Portaria Federal nº 529/2013, cuja finalidade é prevenir e minimizar a ocorrência de eventos adversos nos serviços públicos e privados do país (BRASIL, 2013).

A presença de EAM nas instituições hospitalares e também na comunidade compromete a segurança do paciente, por isso tornou-se um dos assuntos de relevância crescente na literatura (SOUSA *et al.*, 2010; CLINCO, 2013). Entretanto, a escassez de trabalhos realizados na comunidade, abordando essa temática, dificulta a obtenção de informações sobre a verdadeira dimensão da morbimortalidade relacionadas a medicamentos e do quanto os EAM afetam a segurança do usuário no amplo cenário da sociedade moderna e consumista (SOUZA, 2013). Assim, sem uma visão real do problema, torna-se difícil planejar ações que busquem implantar uma cultura de segurança do paciente entre profissionais da saúde e reduzir a ocorrência de EAM (REIS *et al.*, 2013).

2.4 O DESENVOLVIMENTO DA FARMACOVIGILÂNCIA E ATUAÇÃO DA ANVISA NO SETOR FARMACÊUTICO BRASILEIRO

A medida em que foram conhecidos os potenciais efeitos danosos dos medicamentos, aprimorou-se a legislação sanitária farmacêutica e foram criadas agências específicas em diversos países, para tratar da segurança no uso de medicamentos (CARDOSO; AMORIM, 2013).

No Brasil, os princípios da Farmacovigilância surgiram com a publicação da Lei Federal nº 6.360/76 (artigo 79), na qual esclarece que “todos os acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos devem ser comunicados as autoridades sanitárias competentes”. No entanto, a grande mudança no setor de saúde brasileiro ocorreu em 1988 com a promulgação da Constituição Federal, que proporcionou a universalização da saúde, através da criação do Sistema Único de Saúde (SUS) (MARQUES; BARROS, 2013). E apenas em 1999, se iniciaram as discussões para a instalação de um Sistema Nacional de Farmacovigilância, que culminou com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através da Lei Federal nº 9.782/99, a qual instituiu uma série de medidas em prol de uma política de acompanhamento do uso de medicamentos (MARQUES; BARROS, 2013).

A ANVISA é responsável pelo controle sanitário, da produção até a pós-comercialização, de todos os produtos e serviços submetidos à ação da vigilância sanitária, no Brasil, visando à proteção da saúde da população (ANVISA, 2010). Descrevendo de maneira mais detalhada, a ANVISA regulamenta a fabricação, importação e exportação, distribuição e comércio de produtos sujeitos a ação da vigilância

sanitária (medicamentos, alimentos, cosméticos, produtos para saúde e saneantes), concedendo registros para esses produtos e autorização de funcionamento para empresas (ANVISA, 2010). Emite certificação em boas práticas farmacêuticas, estabelece leis para a propaganda de medicamentos e exerce a regulamentação econômica de mercado; além de realizar o controle sanitário de portos, aeroportos, ainda promove ações educativas para profissionais de saúde e população (ANVISA, 2010).

Assim, a Farmacovigilância é uma das funções institucionais da ANVISA, uma vez que a lei que a instituiu (Lei Federal nº 9.782/1999, art. 7º, inciso XVIII e art. 8º) deixa clara a competência deste órgão, em relação a coordenação e monitorização dos sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica dos medicamentos de uso humano, uma vez que são produtos que envolvem risco à saúde pública e devem ser submetidos à regulação, controle e fiscalização por parte dos órgãos sanitários do país (FRIES *et al.*, 2012).

A Farmacovigilância tem como principal objetivo melhorar a segurança em relação ao uso de medicamentos, avaliando seus benefícios, danos, efetividade e riscos associados, fornecendo subsídios às autoridades sanitárias na regulamentação dos medicamentos (DRESCH, 2006). Assim, através das suas atividades é possível monitorar e identificar possíveis reações adversas e outros problemas relacionados ao uso dos medicamentos que não foram identificados durante o seu desenvolvimento, uma vez que, apenas quando lançados no comércio, um grande número de pessoas, com diversas peculiaridades individuais, irão consumi-los (CARDOSO; AMORIM, 2013).

A necessidade de monitorar continuamente a segurança dos fármacos levou a criação do Sistema Internacional de Farmacovigilância, em 1968, um projeto-piloto coordenado pela OMS, que implementou os Centros Nacionais de Farmacovigilância em 10 países membros do programa. De acordo com a WHO (2015), atualmente, 134 países membros integram o programa, coordenado pelo *Uppsala Monitoring Centre*, em Uppsala na Suécia.

Os Centros Nacionais de Farmacovigilância têm como principal função analisar as notificações de RAM recebidas e encaminhar ao banco de dados do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS, que é responsável por recolher, analisar e armazenar todas as notificações e gerar alertas as autoridades sanitárias dos países membros sobre potenciais problemas de segurança dos medicamentos (HERDEIRO *et al.*, 2012).

O Brasil é um dos países membros, desde 2001, a partir da Portaria MS/GM nº 696/2001, que instituiu o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA (CARDOSO; AMORIM, 2013).

Para facilitar a coleta desses dados foi criada a rede de Hospitais Sentinela, e como suporte ao programa, foi desenvolvido o sistema NOTIVISA, para receber as notificações de eventos adversos e queixas técnicas relacionadas com os produtos sob vigilância sanitária no Brasil (MARQUES; BARROS, 2013). Para atuar em conjunto com o programa já existente, ampliando as fontes de notificação, foi implementado o Projeto Farmácias Notificadoras, que atuando em Farmácias e Drogarias, proporcionariam a obtenção de informações a serem utilizadas para regular o mercado farmacêutico e minimizar os riscos advindos do uso dos medicamentos (MARQUES; BARROS, 2013). Entretanto, o que se observa é a baixa participação dos profissionais de saúde no processo de notificação, ocasionando a subnotificação dos casos, o que dificulta a identificação real dos agravos à saúde decorrentes do uso de medicamentos (BARRETO; SIMÕES, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2013). Em um estudo realizado, utilizando o banco de dados de reações adversas a medicamentos da OMS (VigiBase), entre os anos de 2000 a 2009, foi identificado que, aproximadamente, 85% dessas notificações vieram de países desenvolvidos, enfatizando a questão da subnotificação em países de baixa renda, reforçando a necessidade de fortalecer o sistema de Farmacovigilância nesses países (AAGAARD *et al.*, 2012).

Dessa forma, apesar dos avanços na Farmacovigilância, o problema das RAM na saúde pública ainda permanece significativo, pois existem informações relevantes a serem obtidas em relação a associação entre os padrões de consumo, a utilização de medicamentos e a frequência de RAM na comunidade (OPAS/OMS, 2005).

Portanto, é importante a consolidação da Farmacovigilância no país a fim de que os fármacos sejam utilizados com o mínimo de risco para saúde dos indivíduos (MENDES *et al.*, 2008).

Os estudos de utilização de medicamentos auxiliam no processo de Farmacovigilância, pois são uma importante fonte de informação para avaliar a segurança no uso de medicamentos, através destes é possível identificar RAM, principalmente as mais comuns, em uma população (OPAS/OMS, 2005).

2.5 ESTUDOS DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS (EUM) NO BRASIL

Os primeiros estudos relativos à utilização de medicamentos, analisando a complexa transformação dos padrões de saúde-doença no mundo e sua interação com os determinantes sócio-demográficos e econômicos, foram realizados a partir do século XX (BARROS *et al.*, 2006). Esses estudos são essenciais, uma vez que mudanças socioeconômicas, demográficas, tecnológicas, bem como suas implicações nas políticas públicas, demandam dos órgãos governamentais a produção de informações atualizadas de base populacional (TRAVASSOS *et al.*, 2008).

Dessa forma, os inquéritos de saúde de base populacional são importantes instrumentos para formulação e avaliação das políticas de saúde, principalmente os que possuem representatividade nacional, pois permitem conhecer sobre as diversas realidades do país no campo da saúde pública (MALTA *et al.*, 2008; BERTOLDI *et al.*, 2008).

Os estudos de utilização atendem importantes fins, dependendo da metodologia empregada como: estudos sobre a oferta de medicamentos; estudos quantitativos e qualitativos de consumo de medicamentos; estudos sobre hábitos e qualidade da prescrição médica; estudos de fatores que condicionam a utilização de medicamentos; estudos de cumprimento de esquema terapêutico; vigilância orientada a problemas específicos; estudos para avaliar o impacto de intervenções específicas, entre outros (CARVALHO *et al.*, 2007).

No Brasil, a realização do primeiro estudo nacional sobre saúde ocorreu em 1981, através da Pesquisa Nacional de Amostra por Domicílio (PNAD), as quais foram realizadas modificações e acrescentadas informações, sendo repetidas, posteriormente em 1986, 1998, 2003 e 2008. Esta última permitiu a obtenção de informações sobre acesso e utilização de serviços de saúde oferecidos à população brasileira (TRAVASSOS *et al.*, 2008; TRAVASSOS; VIACAVA, 2011). Em 2013, foi realizada a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), em que as informações sobre a obtenção de medicamentos são semelhantes às da PNAD, apenas com as informações separadas para diabetes e hipertensão (COSTA *et al.*, 2016).

Em 2006, foi implantado o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis por Inquérito Telefônico (VIGITEL), com o objetivo de monitorar a frequência e a distribuição dos principais determinantes das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), por inquérito telefônico,

em todas as capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal (VIGITEL, 2007). Em 2011, foi incluído no sistema Vigitel informações relativas ao uso dos medicamentos para hipertensão e diabetes, e as fontes de obtenção desses medicamentos (VIGITEL, 2015).

Nesse contexto, considerando a necessidade de conhecer aspectos relacionados ao acesso, à utilização e ao uso racional de medicamentos no Brasil foi instituída, pela portaria GM/MS 2.077 de 17 de setembro de 2012, a Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM). A PNAUM foi realizada através de inquérito domiciliar e teve por objetivo avaliar a utilização de medicamentos pela população brasileira, com a caracterização das morbidades para as quais eles são utilizados; avaliar os indicadores de acesso e racionalidade do uso de medicamentos; caracterizar o uso e o acesso a medicamentos, segundo variáveis demográficas, sociais, de estilo de vida e de morbidade; avaliar as políticas públicas de assistência farmacêutica e sua efetivação na Atenção Básica de Saúde; avaliar a organização dos serviços de Atenção Básica no âmbito do SUS; avaliar os fatores que interferem na consolidação das políticas públicas de acesso a medicamentos; identificar e discutir a influência das políticas públicas de acesso a medicamentos, nos gastos individuais com estes produtos e no combate as iniquidades em saúde (BRASIL, 2012).

Os inquéritos de base populacional são meios apropriados para monitorar o estado de saúde da população e o desempenho dos sistemas de saúde, sendo componentes fundamentais de um sistema nacional de informações em saúde de um país (COSTA *et al.*, 2011). No caso dos estudos de utilização de medicamentos, apesar de suas limitações, é possível gerar um banco de dados, os quais permitem conhecer os agravos e problemas de saúde, decorrentes do uso de medicamentos, que mais afetam a população e correlacionar com diversas variáveis como características sócio-demográficas, percepção do estado de saúde dos indivíduos, dentre outras (MALTA *et al.*, 2008).

O presente trabalho está inserido nesse contexto, visando estimar a prevalência dos eventos adversos a medicamentos na população brasileira e seus fatores determinantes, através de dados do inquérito domiciliar PNAUM. Considerando a ampla classificação de EAM e a diversidade de estudos realizados abordando essa temática, será realizada uma abordagem mais detalhada sobre o assunto a seguir.

2.6 EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

Rosa e Perini (2003, p. 336) definem EAM como “qualquer dano apresentado pelo paciente que possa ser imputado a medicamentos, podem decorrer da utilização adequada, inadequada, ou mesmo, da falta de acesso àqueles fármacos clinicamente necessários”.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde EAM é:

[...] qualquer injúria ou dano causado ao paciente pela intervenção médica relacionada aos medicamentos, provocado pela utilização adequada, inadequada, ou pela falta de acesso àqueles fármacos clinicamente necessários e que pode resultar em diferentes desfechos, incluindo o agravamento de um problema de saúde existente, a ausência de melhora esperada no estado de saúde, o surgimento de uma nova patologia, a mudança de uma função orgânica, ou uma resposta nociva devido ao uso de medicamentos (WHO, 2009, 104).

Os EAM têm diferentes classificações, para OMS podem ser classificados como evitáveis (preveníveis), aqueles associados a erros de medicação, ou inevitáveis (não preveníveis), geralmente associados às reações adversas a medicamentos. Os eventos adversos evitáveis não teriam ocorrido se o paciente tivesse recebido padrões adequados de assistência apropriada, já os eventos adversos inevitáveis não resultam de erros, mas refletem o risco inerente ao uso de medicamentos (WHO, 2009).

Em relação a RDC nº 4/2009, os EAM podem ser classificados como: (a) Reações Adversas aos Medicamentos (RAM); (b) Eventos Adversos por desvios de qualidade de medicamentos; (c) Eventos Adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos; (d) Interações medicamentosas; (e) Inefetividade terapêutica, total ou parcial; (f) Intoxicações relacionadas a medicamentos; (g) Uso abusivo de medicamentos; (h) Erros de medicação, potenciais e reais (BRASIL, 2009).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, os erros de medicação e as RAM são os EAM mais estudados e que mais contribuem para morbimortalidade, tanto em pacientes hospitalizados, como na comunidade, sendo na sua maioria classificados como previsíveis e evitáveis, alertando para necessidade de estimular o uso racional, monitorar e acompanhar o uso de medicamentos na sociedade com objetivo de minimizar a ocorrência desses eventos (OPAS/OMS, 2005).

Leendertse *et al.* (2008) ao analisarem os problemas relacionados a medicamentos evitáveis, que levaram a internação hospitalar na Holanda, verificaram que, aproximadamente, 50% de todas as internações decorrentes de EAM poderiam ter sido evitadas, sendo os problemas no trato gastrointestinal e nos sistemas cardiovascular e

respiratório os mais comuns. Os autores relatam ainda que 6,3% dos pacientes hospitalizados, em decorrência dos EAM evitáveis, foram a óbito.

Arrais (2009, p. 46) relata que, dentre os fatores que contribuem para o aparecimento de RAM em usuários de medicamentos na comunidade, estão: os extremos de idade, como crianças e idosos, o sexo feminino, a presença de comorbidades, o histórico de RAM, a polimedicação, a dose do medicamento administrado, o estado nutricional do indivíduo, os fatores ambientais e os hábitos sociais. Além dos fatores relacionados ao paciente e dos fatores inerentes ao fármaco, decorrentes do seu mecanismo de ação, a falta ou insuficiência de orientação sobre o tratamento, a prescrição de medicamentos inapropriados, a não adesão ao tratamento e a falta de acompanhamento terapêutico podem levar a ocorrência de EAM, entre os usuários de medicamentos na comunidade e, em determinados casos, resultar em admissão hospitalar (MARQUES; ROMANO-LIEBER, 2014).

Assim, é possível perceber que no ambiente domiciliar o indivíduo está em um contexto complexo, sujeito à diversas influências, sociais e culturais, externas ao ambiente hospitalar, que induzem a ocorrência de EAM, podendo resultar em hospitalização e, nos casos graves, em morte (MARQUES; ROMANO-LIEBER, 2014), sendo, portanto, um local importante para realização de estudos envolvendo EAM, apesar disso, estudos dessa natureza são raros (ARRAIS, 2009, p. 17).

Souza *et al.*, (2014) apontam para escassez de estudos de base populacional sobre a morbimortalidade causada por medicamentos no Brasil, especialmente em relação a identificação da prevalência e dos seus fatores de risco, para que a partir dessas pesquisas seja possível conhecer o real impacto negativo causado pelos medicamentos na população.

Além disso, existe uma grande heterogeneidade entre os estudos relacionados aos agravos causados pelo uso medicamentos, no contexto da segurança do paciente na literatura, o que dificulta a comparação entre os resultados e torna difícil conhecer a verdadeira dimensão do problema (PINTOR-MÁRMOL *et al.*, 2012).

Dellamora e Matos (2013, p.4) ainda relatam que:

Infelizmente, os registros sobre os medicamentos, envolvidos em agravos à saúde nas bases de dados do Brasil, principalmente em relação à segurança do seu uso, ainda são fragmentados [...], sendo necessário a exploração destes sistemas para aumentar o conhecimento sobre os aspectos epidemiológicos e econômicos do uso de medicamentos no Brasil.

Assim, através da base de dados composta pela equipe PNAUM, sobre a utilização de medicamentos e seus agravos na população brasileira, será possível preencher algumas lacunas no conhecimento sobre a temática e ter uma caracterização global dos EAM.

A seguir será possível apreciar a classificação de EAM, adotada pela ANVISA de forma mais detalhada, e alguns dos estudos envolvendo EAM no Mundo e no Brasil.

a) Reação Adversa a Medicamento

Reação adversa a medicamento (RAM) é definida como “qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, resultante da administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças ou modificação de funções fisiológicas” (WHO, 2002, p. 40).

As RAM podem ser classificadas de acordo com a origem e características em: Tipo A (relacionadas à dose: são mais comuns e menos graves); Tipo B (não estão relacionadas à dose: são imprevisíveis e mais graves); Tipo C (relacionadas ao tempo ou suspensão do fármaco); Tipo D (manifestações tardias relacionadas ao uso dos fármacos); Tipo E (abstinência da retirada do fármaco); Tipo F (decorrente de uma falha inesperada na terapia) (FIGUEIREDO *et al.*, 2006).

As reações adversas a medicamentos estão entre as principais causas de admissão hospitalar e são consideradas um dos principais fatores associados à morbimortalidade nos serviços de saúde (VARALLO, 2010; BARROS *et al.*, 2010). Na comunidade é comum uma maior incidência de RAM do tipo A, que apesar de possuir alta repercussão, possui baixa letalidade (PEREIRA, 2010), entretanto isso não minimiza sua importância, uma vez que podem causar um impacto negativo, tanto de ordem financeira, quanto na qualidade de vida dos pacientes (ALVES, 2015).

Souza *et al.* (2014), através de uma revisão sistemática de literatura identificou que ocorrência de RAM acomete, no Brasil, aproximadamente, 20 a cada 100 crianças na comunidade, e 52 a cada 100 adultos ou idosos hospitalizados, podendo ocasionar consequências leves, de pouca relevância clínica até moderadas ou graves, resultando em hospitalização, incapacidade e óbito.

Na Europa, em 2008, as RAM foram responsáveis por 3% a 10% de todas as admissões hospitalares no país, correspondendo a 2,5 a 8,4 milhões de admissões

hospitalares por ano. Além disso, foi identificado que 2,1% a 6,5% dos pacientes sofreram pelo menos uma RAM durante o período de internação, destes 0,12% a 0,22% resultaram em óbito, gerando um aumento do custo de € 63,2 bilhões por ano aos sistemas de saúde (JOHNSON; HUTCHINSON, 2015).

Varallo e Mastroianni (2013, p. 27) ao analisar os estudos sobre as RAM, que estão frequentemente associadas à internação hospitalar, identificaram que os medicamentos que atuam nos sistemas cardiovascular, digestório e nervoso central são os principais responsáveis pelas manifestações clínicas das RAM que levam a busca por atendimento hospitalar, ressaltam ainda que é necessário capacitar os profissionais para identificar e prevenir as RAM, especialmente as consideradas evitáveis, de modo que essas não afetem a saúde do paciente.

As RAM também tornam-se especialmente importantes em pacientes com determinadas doenças infecciosas, como o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e a Tuberculose (TB), nas quais os efeitos indesejáveis da terapia medicamentosa contribui diretamente para não-adesão ao regime medicamentoso, ocasionando falhas no tratamento elevando a um aumento das taxas de morbimortalidade nesses pacientes (CECCATO *et al.*, 2004). Portanto, os pacientes que fazem tratamento com esses tipos de fármacos necessitam de um monitoramento terapêutico, diferenciado, com o objetivo de aumentar a eficácia terapêutica e diminuir as taxas de abandono e óbito (CHEADE *et al.*, 2009).

b) Eventos Adversos por desvios de qualidade de medicamentos

Quando um medicamento apresenta-se fora dos padrões de qualidade exigidos para o produto, diz-se que ele encontra-se com desvio de qualidade, o que pode afetar a segurança do paciente, sendo notificado como uma queixa técnica (FRANCELINO, 2007). De acordo com a ANVISA (2016) qualquer alteração ou irregularidade em um produto, nesse caso os medicamentos, pode ocasionar a agravos à saúde do paciente, portanto deve ser notificado.

Um estudo realizado em um Hospital Sentinela de Goiânia, em 2009, identificou que maioria das notificações recebidas (55%) eram referentes às queixas técnicas relacionadas a medicamentos, alertando para importância dessas notificações a fim de proporcionar segurança para o paciente (BEZERRA *et al.*, 2009). Outra pesquisa, realizada entre 2009 e 2010, em um Hospital Sentinela de São Paulo, foram realizadas

199 notificações relacionadas a medicamentos, sendo 70% de queixas técnicas, o autor ressalta que é necessário a adoção de medidas de controle, através do fortalecimento de ações de vigilância pós-comercialização dos medicamentos e ações de educação permanente nos serviços de saúde, com objetivo de prevenir os possíveis danos causados por produtos com desvio de qualidade (LIMA *et al.*, 2013).

c) Eventos Adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos

Para que um medicamento seja comercializado no Brasil é necessário que o mesmo seja aprovado pela ANVISA, para uma ou mais indicações, as quais constam na bula do medicamento ou seja o registro de um medicamento apenas é concedido pela autoridade sanitária, quando comprovadas a qualidade, a eficácia e a segurança do medicamento, sendo as duas últimas baseadas na avaliação de estudos clínicos (ANVISA, 2005). Entretanto, quando o medicamento é empregado em situações diferentes para a qual foi aprovado, ou seja, que não consta na bula, são denominadas uso *off-label* do medicamento, isso não implica que seja incorreto, visto que algumas vezes é a única opção de tratamento disponível (PEREIRA, 2014). No entanto, o paciente está sujeito ao aparecimento de eventos adversos e a inefetividade terapêutica, portanto precisa estar ciente dos riscos desse tratamento (PAULA *et al.*, 2011).

De acordo com a literatura é bastante comum em crianças o uso de medicamentos não licenciados e de uso *off-label*, como observado no estudo realizado por Ferreira *et al.* (2012) em uma unidade de terapia intensiva pediátrica, o qual observou que 23,4% dos medicamentos prescritos eram de uso *off-label*, 12,6% eram não registrados e 1,4% foram classificados em ambas as situações. Outras áreas terapêuticas em que o uso *off-label* de medicamentos é bastante comum são oncologia, geriatria, ginecologia e obstetrícia (PEREIRA, 2014). Ainda de acordo com Pereira (2014), estima-se que o uso *off-label* possa representar de 7,5% a 40% das prescrições em adultos, enquanto em crianças hospitalizadas esse valor pode chegar a 90%.

d) Interação Medicamentosa

A Interação Medicamentosa (IM) é definida como um evento clínico ocasionado por uma resposta farmacológica, toxicológica ou laboratorial causada pela combinação do medicamento com outros medicamentos ou até mesmo com alimentos,

compostos químicos ou doenças (SOUZA, 2013). Essa interação pode desencadear efeitos benéficos, através do aumento da eficácia terapêutica, mas também, efeitos indesejáveis, como alteração dos resultados de exames laboratoriais, diminuição da efetividade terapêutica ou ainda aparecimento de EAM (MELGAÇO *et al.*, 2011).

Um estudo de base populacional, realizado no Paraná, identificou uma frequência de interações medicamentosas de 66,7%, entre os indivíduos que consumiam simultaneamente vários medicamentos, dessas 4,6% foram de alta gravidade, sendo os medicamentos que atuam no sistema cardiovascular, os que apresentaram maior risco para o desenvolvimento das interações (BLEICH *et al.*, 2009).

A probabilidade de ocorrer IM aumenta com o uso simultâneo de diversos medicamentos, portanto a incidência desse evento, entre idosos, é elevada, uma vez que nessa faixa etária é intenso o consumo simultâneo de medicamentos para tratar de patologias crônicas (BUENO *et al.*, 2010). Delafuente (2003) identificou que idosos em uso de dois medicamentos apresentam um risco de 13% de apresentar IM, os que usam cinco medicamentos, um risco de 58% e para aqueles que recebem sete ou mais medicamentos a incidência de IM aumenta para 82%. Outro estudo, realizado com idosos residentes no município de São Paulo, identificou que 47,1% dos medicamentos utilizados tinham potencial de causar IM, esses dados segundo o autor “mostra a vulnerabilidade dos idosos no âmbito domiciliar, especialmente quando submetidos a regimes combinados” (SECOLI; LEBRÃO, 2009, p. 117).

e) Inefetividade Terapêutica

A Inefetividade Terapêutica (IT) ou Falha Terapêutica (FT) ocorre quando um medicamento não produz a resposta esperada para o tratamento, mesmo quando utilizado de forma prescrita ou indicada na bula (VARALLO; MASTROIANNI, 2013, p. 51). Quando há uma ausência da resposta terapêutica esperada diz que essa inefetividade foi total, entretanto se houver uma diminuição ou redução do efeito esperado, a inefetividade é considerada parcial (AGUIAR *et al.*, 2015).

De acordo com Souza (2013) existem inúmeros fatores que são responsáveis pela ocorrência de IT, dentre eles estão: a não-adesão a terapia medicamentosa, utilização de medicamentos com prazo de validade expirado, IM, preparo incorreto, problemas com qualidade do medicamento, tolerância, resistência e variabilidade genética do indivíduo.

Ao se realizar a atenção farmacêutica em pacientes do programa de saúde da família, em Goiânia, foram detectados 154 Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM), desses o mais frequente foi à falta de efetividade na terapêutica (49%), decorrente, principalmente, da falta de adesão ao tratamento (PROVIN *et al.*, 2010).

Outro estudo, realizado no serviço de emergência de um hospital universitário no sul do Brasil verificou que de 335 pacientes, 106 (31,6%) foram atendidos devido a problemas relacionados com medicamentos. A inefetividade quantitativa foi observada em 30,9% desses problemas, sendo a principal causa a inefetividade terapêutica devido ao regime de doses inadequadas. Os medicamentos mais envolvidos foram os que atuam nos sistemas cardiovascular (24%) e nervoso (17%) (ANDREAZZA *et al.*, 2011).

f) Intoxicações relacionadas a medicamentos

A intoxicação é ocasionada quando compostos ou substâncias químicas potenciais causadoras de danos entram em contato com o organismo, por ingestão, inalação ou injeção, produzindo sinais e sintomas caracterizados pelo aparecimento de alterações bioquímicas, funcionais e/ou sinais clínicos (OLIVEIRA; SUCHARA, 2014). O medicamento é um desses compostos, que, quando utilizados de forma inadequada/diferente daquela recomendada na bula (de forma intencional ou não), pode ocasionar uma intoxicação medicamentosa (SOUZA, 2013).

No Brasil, assim como em diversos países no mundo, os medicamentos se apresentam como principal agente causador de intoxicações em humanos (MALAMAN *et al.*, 2013). O Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), em 2012, recebeu 86.028 casos de intoxicação dos quais 24.029 (27,93%) foram ocasionadas por medicamentos, com uma taxa de letalidade de 0,34%. O maior percentual de intoxicações ocorreu em pacientes do sexo femininos (14.888) e as principais faixas etárias acometidas foram crianças de 01-04 anos (6.607) e adultos entre 20-29 anos (3.951) (SINITOX, 2012).

Larrodé *et al.*, (2012) identificaram que, entre os pacientes admitidos em um hospital espanhol, com intoxicação medicamentosa, a maioria eram do sexo feminino, sendo os principais medicamentos responsáveis pelas intoxicações, aqueles com ação no sistema nervoso central, os anti-inflamatórios/analgésicos e os de uso no sistema cardiovascular.

As crianças, em especial, estão entre os subgrupos populacionais mais susceptíveis a intoxicação medicamentosa, uma vez que é muito comum a ocorrência de erros na administração dos medicamentos, conforme mostrado em um estudo realizado em Maringá, o qual identificou que, das 321 crianças intoxicadas acidentalmente, 113 (35,2%) tiveram como principal agente causador o medicamento. O estudo afirma de modo geral que, esse problema é atribuído à medicalização da sociedade (TAVARES *et al.*, 2013).

O elevado índice de intoxicações medicamentosas pode ser atribuído ao fácil acesso da população aos medicamentos, em farmácias, drogarias e até mesmo pela internet, e ao estoque domiciliar (OLIVEIRA; SUCHARA, 2014), que associados a falta de informação sobre o uso de medicamentos contribuem para ocorrência de intoxicações decorrentes de erros de administração e automedicação irracional, (MALAMAN *et al.*, 2013).

Assim, Mota *et al.* (2012) chamam atenção para necessidade de regular de forma mais intensa a propaganda de medicamentos, a facilidade na aquisição de medicamentos sob prescrição médica e a rotulagem dos medicamentos, além de estimular a atuação eficaz do farmacêutico no processo de dispensação e na realização da atenção farmacêutica, com objetivo de minimizar os casos de intoxicação relacionadas a medicamentos.

g) Uso abusivo de medicamentos

Os medicamentos, quando utilizados de forma abusiva e indiscriminada, podem ocasionar diversos males ao organismo, sendo um tema complexo, pois envolve aspectos sociais, econômicos e éticos, estando sustentado, principalmente, pela cultura do consumo (BASTIANI *et al.*, 2005; LIRA *et al.*, 2012).

Crianças e idosos estão entre as faixas terapêuticas mais propensas ao uso abusivo de fármacos como mostrado nos estudos a seguir:

Bricks (2003) identificou o uso abusivo de antibióticos, analgésicos e antitérmicos, principalmente para tratar infecções agudas no sistema respiratório em crianças. Outro estudo mais recente identificou que os analgésicos, os xaropes para tosse, os antitérmicos, os antiinflamatórios e os antibióticos foram os medicamentos mais utilizados por automedicação em crianças, os autores alertam para o risco do uso abusivo

desses medicamentos e a necessidade de realizar intervenções educativas junto aos pais, alertando sobre os riscos de ocasionarem EAM (SANTOS *et al.*, 2015).

Couto *et al.* (2007) identificaram um uso abusivo de medicamentos em idosos com idade entre 60 a 86 anos, alertando para os riscos do uso excessivo e indiscriminado que essa população está exposta. Guimarães e Farinatti (2005) ressaltam que o uso abusivo de medicamentos em idosos afeta não somente a saúde do idoso, mas também o lado socioeconômico, devido aos custos excessivos que essas causam em seu orçamento, que segundo os autores pode contribuir para o abandono da terapia.

Além dos eventos adversos, o consumo abusivo de medicamentos, de uma forma geral, mas especialmente o de psicotrópicos, pode causar diversos problemas como distúrbios comportamentais, dependência física e/ou psíquica e abstinência (DAL PIZZOL *et al.*, 2006).

No relatório anual de 2013 a Junta Internacional de Fiscalização a Entorpecentes (JIFE), da Organização das Nações Unidas (ONU) divulgou um alerta sobre o uso de drogas e ressalta que “o abuso de medicamentos é uma grande ameaça à saúde pública, superando as taxas de abuso de drogas ilegais em alguns países” (JIFE, 2013, p. 33). A JIFE ainda alerta para a ampla disponibilidade de medicamentos sob prescrição médica e para principal fonte de medicamentos que é o ambiente familiar, onde contém um estoque de medicamentos adquiridos inicialmente, por algum amigo ou parente, de forma legalizada (JIFE, 2013).

Outra classe de fármacos que merece atenção especial em relação ao uso abusivo são os antibióticos, pois essa prática favorece o aumento da resistência bacteriana e compromete a eficácia dos tratamentos (OLIVEIRA; MUNARETTO, 2013). Com objetivo de conter o avanço desse problema a ANVISA publicou a RDC nº 20/2011, incluindo esses fármacos na lista de medicamentos sujeitas a controle especial, isso implica que sua dispensação somente pode ser realizada mediante a retenção da prescrição (BRASIL, 2011).

h) Erros de Medicação

A administração de medicamentos a pacientes é um processo bastante complexo, pois envolve diversos profissionais e etapas que vão desde a seleção, aquisição, prescrição, transcrição, preparo e administração até o monitoramento do paciente (BOHOMOL, 2014). Esse sistema requer bastante atenção, uma vez que erros

durante esse processo podem causar agravos a saúde, decorrentes de EAM (SANTI *et al.*, 2014).

A ANVISA adotou o conceito de EM do *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP), organização não governamental americana que visa o relato, o conhecimento e a prevenção dos Erros de Medicação (EM), o qual entende-se por qualquer evento evitável que possa causar ou induzir o uso inadequado do medicamento ou causar um dano ao paciente, quando este está sob responsabilidade do profissional da saúde ou do próprio usuário (SANTI *et al.*, 2014).

Os EM por definição são considerados preveníveis/evitáveis e podem ser reais, quando detectados após sua ocorrência, ou potenciais, se detectados e corrigidos antes da administração ao paciente (NÉRI *et al.*, 2006). Esses EM são motivo de preocupação e discursão nas instituições de saúde, uma vez que afetam a segurança do paciente e aumentam os custos nos serviços de saúde (YAMAMOTO *et al.*, 2011).

De acordo com Souza (2013), os EM juntamente com as RAM são consideradas as principais causas de morbimortalidade ocasionada por medicamentos. Gimenes *et al.* (2011) identificaram que os medicamentos utilizados para tratar os sistemas cardiovascular, nervoso e trato digestivo e metabolismo estiveram entre os mais relacionados a ocorrência de erros de medicação em hospitais da rede sentinela do Brasil.

2.6.1 Eventos Adversos a Medicamentos no Mundo

Os danos ocasionados pelo consumo de medicamentos podem ser observados em vários trabalhos publicados na literatura científica, apresentados através de estudos de base populacional, de sistemas nacionais de farmacovigilância e dos realizados no contexto hospitalar, provenientes de internações decorrentes de EAM, ou do aparecimento de EAM após a alta hospitalar.

Ainda em 1994, Lam *et al.* entrevistaram 1.068 indivíduos em Hong Kong, desses 32,5% se automedicavam, sendo os medicamentos mais utilizados, aqueles para promoção da saúde, como os tônicos medicinais, e os usados para tratar os sistemas respiratório, digestivo e nervoso; 6,4% dos entrevistados apresentaram EAM, ocasionados, principalmente, pelos tônicos chineses, geralmente comercializados na forma de plantas medicinais. De acordo com os autores, esses dados são reflexo do desconhecimento da população em relação aos efeitos indesejáveis ocasionados pelo uso

destes produtos, pois são considerados erroneamente pela população como inofensivos a saúde.

Na Universidade da Venezuela, em 2004, um estudo identificou uma prevalência de 68,9% de EAM entre os alunos que consumiam medicamentos, sendo os eventos gástricos, como dor epigástrica e náuseas com maior percentual, seguidos de sonolência e dor de cabeça. Os fármacos mais utilizados entre os entrevistados foram os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), os contraceptivos hormonais e os antibióticos (MAGALDI; ROCAFULL, 2004).

Na Inglaterra foram avaliadas 18.820 admissões hospitalares, dessas 1.225 (6,5%) ocorreram em decorrência de RAM, sendo mais prevalente em mulheres, e idosos, com idade média de 76 anos; 95% das RAM foram classificadas como leves e 75% como evitáveis. Os medicamentos mais associados foram os AINES e os diuréticos, sendo a hemorragia gastrointestinal relacionada ao uso da aspirina o evento adverso mais comum. Os autores alertam que através de estratégias simples, por parte dos profissionais de saúde, como uma prescrição adequada e um acompanhamento farmacoterapêutico eficaz, seria possível evitar a ocorrência de grande parte das RAM (PIRMOHAMED, 2004).

Um estudo realizado por Forster *et al.* (2005), em Boston, avaliou os EAM ocorridos 24h após a alta hospitalar e observou uma incidência de 11% de EAM, dos quais 27% foram evitáveis. Os eventos adversos e os medicamentos mais comuns foram os problemas gastrointestinais e os cutâneos, relacionados aos antibióticos; a hiperglicemia e as complicações neuropsiquiátricas, relacionadas aos corticoides; a insuficiência renal aguda e a retenção urinária relacionadas aos cardiovasculares; e a obstipação e a sonolência relacionadas aos analgésicos. O maior número de medicamentos prescritos foi considerado um fator de risco para ocorrência de EAM e a falta de acompanhamento terapêutico após a alta hospitalar foi considerado, pelos autores, o principal motivo relacionado ao aparecimento de EAM.

Zargazadeh *et al.* (2007) ao analisarem 1.000 admissões hospitalares de três grandes hospitais de ensino, em Isfahan, no Iran, identificaram que, destas, 115 (11,5%) ocorreram devido a problemas relacionados ao uso de medicamentos, sendo 81% como resultado de falha terapêutica e 19% como RAM. Do total, 92% dos casos eram preveníveis ou evitáveis e 7,8% resultaram em morte. Os medicamentos utilizados para tratar o sistema cardiovascular foram os mais associados à falha terapêutica e os AINES mais relacionados a ocorrência de RAM. A dose prescrita inadequadamente e a falta de

conhecimento para utilização correta do fármaco foram as causas mais comuns para ocorrência de RAM e falhas na terapia, respectivamente.

Na pesquisa de base populacional, realizada em Cuba, foi identificado que 22,6% dos entrevistados apresentaram pelo menos uma RAM, em algum momento da vida, sendo mais frequente em mulheres (60,1%) e indivíduos com idade acima de 40 anos. Os medicamentos mais referidos como responsáveis pela ocorrência de RAM foram os antimicrobianos, os AINES e os para sistema cardiovascular; os eventos adversos causaram distúrbios principalmente na pele, no sistema nervoso central, do estado geral, e no trato gastrointestinal. A maior parte das RAM (91,2%) foram consideradas leves e 9,8% consideradas graves (ALONSO CABORNELL *et al.*, 2009).

Em um estudo realizado por Eickhoff *et al.* (2012), em farmácias comunitárias da Alemanha, foi identificado, entre os indivíduos que se automedicavam, que 17,8% apresentavam problemas relacionados a medicamentos, sendo os medicamentos mais associados os utilizados para dor, sistemas respiratório e gastrointestinal e problemas de pele. Os PRM mais comuns foram automedicação inapropriada, escolha do fármaco inadequado, duração prevista para o consumo do fármaco maior do que o necessário e dosagem errada, sendo a intervenção do farmacêutico fundamental, encaminhando o paciente ao médico ou indicando o tratamento mais apropriado, na prevenção de potenciais EAM.

Em Vêneto, na Itália, foi identificada, através de entrevistas realizadas por farmacêuticos comunitários, uma prevalência de 9,4% de EAM, sendo referidos principalmente, por mulheres e indivíduos entre 18 a 65 anos. Os medicamentos mais referidos pelos entrevistados como causadores de EAM foram os indicados para os sistemas cardiovascular, nervoso, músculo-esquelético, sendo os distúrbios gastrointestinais, do estado geral e afecções na pele e distúrbios afins, os eventos mais comuns. O estudo ressalta a importância da atuação do farmacêutico, de modo a incentivar o relato de notificações espontâneas por parte do paciente, e agregar informações ao Sistema de Farmacovigilância do país (LEONE *et al.*, 2013).

No Centro da Farmacovigilância da Coreia, entre janeiro de 2013 a junho de 2014, foram recebidas 42.018 notificações de suspeitas de RAM de 9.919 pacientes, provenientes das farmácias comunitárias do país, e após a análise de causalidade, identificou-se que o número médio de eventos por paciente foi de 1,4 e o número médio de medicamentos causadores de RAM foi 2,3 por paciente. Os medicamentos mais frequentemente associados ao aparecimento de RAM foram os que atuam no sistema

respiratório e os anti-infecciosos em crianças; e os para os sistemas nervoso, cardiovascular, geniturinário, em idosos. Os órgãos/sistemas mais afetados pelo EAM causaram distúrbios nos sistemas gastrintestinal, nervoso e distúrbios psiquiátricos, sendo a tontura, a dispepsia e a sonolência os eventos mais relatados (YU *et al.*, 2015).

Batel-Marques *et al.* (2015) ao avaliar as RAM reportadas ao Sistema de Farmacovigilância de Portugal identificou que, do total dos casos recebidos, entre os anos de 2001 a 2013, 72% tiveram origem ambulatorial e hospitalar, enquanto apenas 21% foram provenientes de farmácias comunitárias e 8% de usuários de medicamentos na comunidade. As RAM ocorreram mais frequentemente em mulheres (66%) e indivíduos com idade entre 15 e 65 anos (58%). Os medicamentos que originaram maior número de RAM foram os anti-infecciosos para uso sistêmico, e os que atuam nos sistemas músculo-esquelético e nervoso central. Os eventos adversos mais frequentes foram as afecções da pele e distúrbios afins, seguido de perturbações gerais e alterações no local de administração e problemas no trato gastrintestinal. Os autores citam que, apesar do baixo índice de notificação por parte dos indivíduos na comunidade, essas informações são valiosas, pois podem reportar RAM até então desconhecidas e que causam impacto na qualidade de vida do paciente.

2.6.2 Eventos Adversos a Medicamentos no Brasil

As consequências do crescente consumo de medicamentos pela população brasileira também podem ser observadas através dos relatórios emitidos pelo NOTIVISA, os quais demonstram que foram registradas no país, entre os anos de 2006 a 2013, 193.966 notificações de eventos adversos, destas, 65.704 estavam relacionadas a medicamentos. O principal motivo das notificações foi devido ao uso de medicamentos e esse número se mostrou crescente a cada ano, tendo, em 2008, um total de 5.707; em 2011, um total de 12.504; e, em 2013, 14.760 notificações (ANVISA, 2014). Oliveira *et al.* (2013) relatam que, apesar do aumento das notificações de EAM, ainda pode ser observado, a subnotificação de casos suspeitos, o que contribui mascarar a real ocorrência de agravos a saúde ocasionado pelo uso de medicamentos no Brasil.

Ao analisar a ocorrência de EAM em pacientes idosos atendidos em uma Unidade de Saúde de Porto Alegre-SC, foi observado uma média de $5 \pm 3,52$ de EAM relatados por paciente. Os órgãos/sistemas mais afetados e os eventos adversos referidos foram cefaléia, tontura e insônia no sistema nervoso central; dor epigástrica, boca seca e

diarréia no sistema gastrointestinal; cãimbra, tremores e debilidade muscular no sistema músculo-esquelético; e palpitação, taquicardia e bradicardia no sistema cardiovascular. Os autores afirmam que, 48%, dos pacientes que consumiam diuréticos tiazídicos, relataram cãimbra, e 23%, dos que faziam uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), referiram tosse seca. O estudo ressalta que grande parte dos EAM em pacientes podem ser evitados através de um monitoramento farmacoterapêutico eficaz, por parte dos profissionais de saúde (KOPITTKÉ *et al.*, 2010).

Um estudo de base populacional realizado por Arrais (2009, p. 109), em Fortaleza- CE, identificou uma prevalência de 8% de EAM em indivíduos que consumiam medicamentos. De acordo com a classificação ATC, os grupos terapêuticos mais envolvidos no aparecimento de EAM foram os antimicrobianos, analgésicos, hormônios sexuais, antiasmáticos e anti-inflamatórios/antirreumáticos; e os fármacos mais referidos foram o levonorgestrel+etinilestradiol, o captopril e a furosemida. Os eventos adversos causaram distúrbios, principalmente, nos sistemas cardiovascular, nervoso central e respiratório; sendo a tontura, a sonolência e a dor epigástrica os eventos mais referidos pela população em estudo.

Mastroianni *et al.* (2009) ao avaliarem a ocorrência de internações hospitalares decorrentes de RAM, em Araraquara-SP, identificaram que, cerca de, 15,5% das internações ocorreram devido ao aparecimento de RAM, sendo mais frequentes em mulheres e idosos. Os medicamentos mais associados ao aparecimento de RAM foram os anti-hipertensivos, cardiovasculares, antitérmicos e antipiréticos, isentos de prescrição médica, e antiulcerosos. Os eventos mais relatados pelos pacientes, possivelmente relacionados a RAM, que levaram a busca por atendimento médico foram diarréia, náusea, alteração da pressão arterial, hipo ou hiperglicemia, asma, tontura e dor de cabeça.

Outro estudo realizado em Ribeirão Preto-SP, foram avaliadas 1.180 internações, destas 115 (9,7%) relataram uso de medicamentos antes da internação e apresentaram sintomas suspeitos de RAM, sendo a maioria mulheres e não-idosos. Os grupos terapêuticos mais frequentemente relacionados com a internação foram os que atuavam nos sistemas cardiovascular (48,7%), digestório (22,9%) e nervoso central (14,1%) e os fármacos foram omeprazol, captopril, insulina, ácido acetilsalicílico, furosemida, propranolol e sinvastatina. Os órgãos /sistemas mais afetados e os eventos mais frequentes foram dor abdominal, diarréia, dor de estômago, vômito e náusea no sistema gastrointestinal e fadiga, tontura, dor de cabeça e febre causando distúrbios do estado geral (VARALLO, 2010).

Em um serviço de atenção farmacêutica em Belo Horizonte-MG, foi identificado que 99% dos pacientes referiram pelos menos uma queixa relacionada a terapia, dessas, 73,6% foram classificadas como PRM, e 21,3% como risco de PRM. As principais queixas foram as relacionadas a problemas no aparelho osteomuscular, dores de cabeça, dores em geral, fadiga, mal-estar, constipação intestinal, perturbações do sono, tontura e vertigem. Os medicamentos mais consumidos pelos entrevistados foram os que atuam nos sistemas cardiovascular e nervoso central. O estudo ressalta a importância da atenção farmacêutica na prevenção e resolução de problemas de saúde ocasionados pelo uso de medicamentos, e para melhoria da qualidade de vida dos pacientes (NASCIMENTO *et al.*, 2009).

Ao desenvolver o serviço de Atenção Farmacêutica em Santa Catarina, Alano *et al.* (2012) identificaram uma média de 2,7 problemas relacionados a medicamentos por paciente, a maioria considerados evitáveis (82,2%). As classes terapêuticas e os fármacos mais envolvidos com PRM foram as que atuam no sistema cardiovascular (30,7%), sendo o captopril responsável pela ocorrência de 11,0% do total; e no sistema nervoso (33,1%), sendo o clonazepam responsável por 3,7% do total. As RAM corresponderam a 22,9% dos problemas relacionados a medicamentos. Os autores chamam atenção para a importância da participação ativa do farmacêutico para promoção da segurança do paciente.

Assim, é possível verificarmos que os EAM afetam os usuários de medicamentos não só no Brasil, como também no mundo, por isso tornaram-se um problema de saúde pública. Entretanto, torna-se difícil estimar a prevalência e os fatores associados aos EAM na comunidade com precisão, tanto em decorrência da pequena quantidade de estudos nacionais de base populacional, e, como da heterogeneidade entre os estudos, relacionadas às definições adotadas, metodologias utilizadas e populações estudadas.

Apesar dos estudos de base populacional serem escassos, sabe-se que, para garantir o uso seguro dos medicamentos, estudos epidemiológicos dessa natureza são de fundamental importância, uma vez que através destes é possível gerar informações que permitem identificar, analisar e propor soluções para minimizar os problemas advindos da utilização de medicamentos e contribuir para segurança do paciente (MELO *et al.*, 2006; MALTA *et al.*, 2008). É nesse contexto que esse estudo se insere.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Analisar a prevalência de eventos adversos referidos por usuários de medicamentos no Brasil, identificando seus fatores determinantes, através dos dados coletados no PNAUM.

3.2 Específicos

- Estimar a prevalência dos eventos adversos a medicamentos na população estudada;
- Descrever as características dos eventos adversos a medicamentos segundo as variáveis demográficas, socioeconômicas, autopercepção do estado de saúde, número de medicamentos utilizados e automedicação;
- Identificar os fatores determinantes dos eventos adversos a medicamentos;
- Descrever os medicamentos e os eventos adversos referidos pelos entrevistados.

4. MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal de base populacional, realizado através dos dados coletados na pesquisa de inquérito domiciliar PNAUM. Portanto, antes de descrever o procedimento metodológico utilizado nesse estudo, faz-se necessário realizar uma breve descrição da metodologia adotada pelo PNAUM, uma vez que é importante conhecer como foram obtidos os dados de abrangência nacional, utilizados nesse projeto.

4.1 DESCRIÇÃO DO PROJETO PNAUM

4.1.1 Caracterização e População do Estudo

Trata-se de um estudo transversal de base populacional, realizado no período de setembro de 2013 a fevereiro de 2014, com uma amostra probabilística da população brasileira, mediante aplicação de questionários em entrevistas domiciliares. A população alvo foi constituída por pessoas residentes na zona urbana do território brasileiro.

4.1.2 Desenho Amostral

O Plano de amostragem teve como objetivo a produção de amostras probabilísticas que garantissem a representatividade e a precisão para cada uma das grandes regiões geográficas brasileiras (Norte, Nordeste, Centro-oeste, Sul e Sudeste). Para definição do tamanho amostral, o PNAUM adotou as estimativas obtidas a partir do Plano Nacional de Amostra por Domicílio (PNAD) 2008.

Em cada macrorregião geográfica (cinco) do Brasil foram identificados oito domínios demográficos definidos segundo faixa etária e sexo, uma vez que influenciam em relação à quantidade e ao tipo de medicamentos utilizados. Os oito domínios demográficos foram compostos da seguinte forma: (1) 0-4 anos, ambos os sexos; (2) 5-19 anos, ambos os sexos; (3) 20-39 anos, feminino; (4) 20-39 anos, masculino; (5) 40-59 anos, feminino; (6) 40-59 anos, masculino; (7) 60+ anos, feminino; (8) 60+ anos, masculino.

O critério de precisão adotado fixou um valor máximo de 0,05 para os coeficientes de variação das estimativas de interesse [$cv(p) \leq 0,05$] e um intervalo de confiança de 95%. Dessa forma, a opção do projeto consistiu em decisão que protege a

precisão máxima das estimativas, resultando em um tamanho amostral mínimo de 960 entrevistas para cada um dos 40 (8 x 5) domínios do estudo, totalizando no mínimo em 38.400 entrevistas, definidas pelo produto (960 x 8 x 5).

A tabela abaixo apresenta valores mínimos do Número Mínimo de Entrevistas (NME) e corrigido N (cor) segundo diferentes proporções a serem estimadas.

Tabela 1. Número Mínimo de Entrevistas (NME) $cv(p) \leq 0,05$

p^*	$Ep^*=0,05(p)$	D^*	NME*	N(cor)*
0,50	0,025	0,05	384	960
0,60	0,030	0,06	256	640
0,70	0,035	0,07	165	413
0,80	0,040	0,08	96	240
0,90	0,045	0,09	43	108

Fonte: PNAUM, Brasil, 2014.

* p = proporção populacional fixada em 0,50;

* Ep =Erro padrão;

* D = semi- amplitude do intervalo de confiança (95%);

* $NME=(p.q)/(p/1,96)^2$, sendo $q=1-p$;

* $N(cor)=(NME/0,8)^2$, sendo 0,8 a taxa de resposta esperada.

A Taxa de Resposta Global (TR) foi calculada a partir das taxas de respostas obtidas para domicílio e indivíduo, conforme está descrito abaixo:

Para domicílios, a taxa de resposta (TRD) foi calculada da seguinte forma:

$$TR_D = 1 - \frac{3D + 4D + 5D + 7D}{1D + 2D + 3D + 4D + 5D + 7D}$$

1D – amostra real (domicílio com morador elegível)

2D – perfis incompatíveis (domicílio sem morador elegível)

3D – domicílio inexistente / não localizado / inacessível

4D – domicílios fechados / abandonados

5D - recusa (em informar sobre população elegível no domicílio)

6D – não residenciais

7D – não visitado (diferença entre o “previsto” e o número de endereços “procurados”)

Para moradores, a taxa de resposta (TRM) foi calculada por:

$$TR_M = \frac{1M}{2M}$$

1M – morador entrevistado

2M – morador elegível

Com base no manual de amostragem do *Demographic and Health Surveys* (DHS) – Phase III, adotou-se como taxa de resposta global:

$$TR = TR_D * TR_M$$

A seleção da amostra foi realizada através do método de amostragem por conglomerados em três estágios:

Estágio 1: A Unidade Primária de Amostragem (UPA) foi o município. Foram sorteados, com probabilidade proporcional ao tamanho e número de domicílios, num total de 60 municípios em cada região geográfica.

Estágio 2: No segundo estágio, dois setores censitários urbanos foram sorteados dentro de cada município sorteado no estágio anterior, também proporcionais ao tamanho, totalizando 120 setores por região geográfica.

Estágio 3: No terceiro estágio diferentes amostras compostas por (d) domicílios foram sorteadas, dentro de cada setor escolhido no estágio anterior, a partir do Cadastro Nacional de Endereços do Censo Demográfico de 2010 disponível no site do IBGE, o qual foi atualizado antes do sorteio das amostras de endereços. A seleção de indivíduos, dentro de domicílios, se baseou na proporção esperada de cada grupo de idade e sexo. Os entrevistadores recebiam já definido, o número de indivíduos de cada grupo, selecionados em cada domicílio, de forma a compor a amostra com os números desejados.

Quadro 1. Sorteio por Conglomerados em três Estágios por Região Geográfica.

ESTAGIOS	UNIDADES AMOSTRAIS	NUMERO	SORTEIO
Primeiro	Município	60	Proporcional ao tamanho populacional e número de domicílios.
Segundo	Setores Sensitários	2 setores por município	Proporcional ao tamanho populacional
Terceiro	Domicílios	Diferentes amostras por domínio demográfico.	Proporção esperada de cada grupo de idade e sexo.

4.1.3 Coleta dos Dados

As entrevistas foram realizadas, nos domicílios selecionados, no período de setembro de 2013 a fevereiro de 2014, por uma empresa contratada pela equipe PNAUM. Todas as unidades elegíveis encontradas, em um domicílio sorteado, foram entrevistadas e fizeram parte da amostra dos respectivos domínios, com o objetivo de proteger a eficiência do plano de amostragem, reduzindo custos evitáveis e preservando critério de precisão adotado, já enunciado anteriormente.

A equipe de campo foi composta por uma coordenação central, equipe de apoio operacional, e equipe de entrevistadores. Foram treinados pela equipe de apoio operacional e pelos pesquisadores da PNAUM, durante 3 dias, em 6 capitais do país, 217 entrevistadores, sendo que apenas 165 participaram da coleta de dados.

Um estudo piloto foi realizado para testar o instrumento de coleta de dados, o manual de apoio, o funcionamento do software de registro dos dados, o manejo do *tablet* e a transmissão dos dados.

Os entrevistadores possuíam os mapas dos setores sorteados com descrição dos respectivos perímetros, constando quadras, faces de quadras e domicílios sorteados. Os dados foram coletados por meio de equipamentos eletrônicos portáteis dotados do questionário estruturado, aplicados em entrevistas domiciliares presenciais. O software utilizado para a entrada de dados possuía a lista de medicamentos e suas substâncias ativas.

Ao chegar no domicílio sorteado para participar da pesquisa o entrevistador identificava, junto com a pessoa com a qual teve o primeiro contato, todos os moradores e realizava a entrevista com a faixa etária sorteada. As perguntas com relação ao domicílio foram respondidas pelo responsável e as perguntas referentes aos demais blocos foram respondidas por cada entrevistado individualmente, com exceção dos menores de 15 anos e incapazes, nos quais a entrevista foi respondida pelos responsáveis por seus medicamentos.

O plano de amostragem adotou um sistema de reserva para unidades amostrais do segundo e terceiro estágios (setor censitário e domicílio respectivamente). Essas reservas substituíram as ocorrências de insucesso após realizados 3 retornos.

Após preenchimento do questionário os dados eram transmitidos *on line* diretamente para um servidor, no qual ficaram determinados alguns parâmetros para a realização da análise de consistência dos dados coletadas de modo a garantir a qualidade das informações coletadas. O entrevistador, sempre que necessário, retornou ao domicílio visitado para corrigir imperfeições da entrevista realizada.

O critério adotado para encerramento de buscas de entrevistas foi a obtenção de taxas de respostas globais superiores a 72%. Essa medida foi calculada no nível da UPA, o município, e consiste no produto das taxas verificadas para domicílios e indivíduos. Assim, a atividade de busca de entrevistas em cada município foi encerrada após atingir taxas de participação superiores a 90% para domicílios e 80% para indivíduos $(90 \times 80) = 72\%$.

O apoio das secretarias de saúde e de assistência social divulgando a pesquisa, nos locais sorteados para realização do estudo, através de folders, cartazes, ofícios e cartas foi fundamental para facilitar o contato dos entrevistadores com os participantes e aumentar a adesão ao estudo. Além disso, foi utilizado o Disque Saúde (136) e o site específico do PNAUM para que a população pudesse confirmar a veracidade da pesquisa.

4.1.4 Controle de Qualidade dos dados obtidos na pesquisa

O controle de qualidade das entrevistas foi realizado pela re-entrevista de uma parte da amostra (12%), através da análise da frequência das variáveis e pela análise consistência do banco de dados.

A aplicação das re-entrevistas foi realizada através da aplicação de um questionário padronizado por meio de ligações telefônicas. Além disso, durante toda a

realização da pesquisa foram acompanhadas as frequências das variáveis em estudo e comparadas, rotineiramente, com resultados de pesquisas nacionais recentes.

4.1.5 Instrumentos utilizados na pesquisa PNAUM

1. Questionário aplicado pelo pesquisador;
2. Carta convite entregue pelo entrevistador ao chefe da família ou responsável;
3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), assinado pelo entrevistado, consentindo a participação no projeto de pesquisa.

O questionário utilizado encontra-se disponível no site da PNAUM (<http://www.ufrgs.br/pnaum/documentos/questionarios-1>).

Considerações em relação ao questionário:

O questionário foi desenvolvido e testado pelos pesquisadores envolvidos na PNAUM, o qual possuía 11 blocos de conteúdo e três fichas de detalhamento de medicamentos, obedecendo a seguinte sequência:

- Bloco 1: informações gerais do entrevistado (dados sociodemográficos).
- Bloco 2: informações sobre a existência de doenças crônicas não transmissíveis e de alta prevalência (hipertensão, diabetes, doença do coração, colesterol alto, acidente vascular cerebral, doença pulmonar crônica - asma, bronquite crônica, enfisema ou outra, artrite ou reumatismo, depressão, outra doença com mais de seis meses de duração, para que a pessoa pudesse relatar outras doenças que não estivessem presentes no questionário), e sobre o uso atual de medicamentos em cada doença. Para responder este e o quarto Bloco foi solicitado que o entrevistado mostrasse todos os “remédios” que estava utilizando, o qual foi classificado como qualquer tipo de produto utilizado para curar ou aliviar doenças, sintomas, desconforto ou mal-estar, podendo ser medicamentos manipulados e industrializados, chás, produtos homeopáticos e plantas medicinais. Além disso, este bloco possuía uma ficha de detalhamento dos medicamentos de uso contínuo, com perguntas acerca dos problemas enfrentados pelo entrevistado com o uso daquele(s) medicamento(s).

- Bloco 3: informações sobre o uso de serviços de saúde utilizados pelo entrevistado.
- Bloco 4: informações sobre o uso de medicamentos nos últimos 15 dias para doenças agudas (infecção, problemas para dormir ou para os nervos, para problemas no estômago ou intestino, para febre, para dor, para gripe, resfriado ou rinite alérgica, para náusea e vômito) e sobre o uso de medicamentos. Este bloco também possuía uma ficha de detalhamento dos medicamentos para tratar doenças/eventos agudos, que constam as informações sobre os problemas enfrentados pelo entrevistado com o uso do(s) medicamento(s).
- Bloco 5: informações sobre a utilização e acesso aos contraceptivos em mulheres de 15 a 49 anos de idade. Neste bloco consta a ficha de detalhamento referente ao uso de contraceptivos e as informações sobre os problemas de saúde, enfrentados pela entrevistada, devido ao consumo destes fármacos.
- Bloco 6: informações sobre os serviços de farmácia (loais de obtenção dos medicamentos).
- Bloco 7: informações sobre o comportamento dos indivíduos que podem afetar o uso de medicamentos.
- Bloco 8: informações sobre os hábitos dos entrevistados quanto a leitura das bulas e a guarda das embalagens.
- Bloco 9: informações sobre o estilo de vida: uso de álcool e tabaco e a realização de atividade física.
- Bloco 10: informações sobre a utilização de planos de saúde.
- Bloco 11: informações gerais sobre o domicílio e sobre a pessoa de referência. Este bloco contém perguntas sobre bens domésticos que são utilizadas para gerar as informações da ABEP.

O questionário dos adultos incapazes e crianças menores de 15 anos foi respondido pelo responsável. Nestes casos, os blocos relativos aos comportamentos que podem afetar o uso de medicamentos, o sobre bulas e embalagens e estilo de vida foram suprimidos.

A maioria das perguntas eram fechadas e possuíam códigos de modo a minimizar vieses, evitando que a pergunta fosse tendenciosa ou dúbia.

Os entrevistadores e supervisores foram treinados, pela equipe PNAUM e pela equipe de apoio operacional, para aplicação do questionário.

A partir dos resultados obtidos com a aplicação desse questionário foram extraídas, dos blocos 1, 2, 4, 5, e 11 as informações referentes as variáveis utilizadas para realização dessa pesquisa, relativas as informações demográficas; socioeconômicas; autopercepção do estado de saúde; número de medicamentos utilizados e automedicação de todos os entrevistados que consumiam medicamentos e relataram/referiam pelo menos um EAM, conforme será descrito a seguir.

4.2 DESCRIÇÃO DA METODOLOGIA ADOTADA PARA ANÁLISE DOS EAM

O presente trabalho incluiu todas as pessoas que referiram o uso de pelo menos um medicamento no estudo, seja de uso contínuo, eventual ou relativo a contracepção e referiram/relataram pelo menos um problema relacionado ao uso do medicamento.

A identificação das pessoas que fizeram uso de pelo menos um medicamento foi realizada através das seguintes perguntas:

- Medicamentos de uso contínuo: “O(a) Sr(a) tem indicação médica para usar algum remédio para (especifica a doença crônica investigada)?” (Sim, Não). Se sim, “O(a) Sr(a) está tomando algum desses remédios?” (Sim, Não).
- Medicamentos de uso eventual: além dos remédios já citados, “O(a) Sr(a) usou algum outro remédio nos últimos 15 dias, para (doenças agudas investigadas)?” (Sim, Não). Para os entrevistados que não apresentaram doenças crônicas foi formulada a seguinte pergunta: “Nos últimos 15 dias, usou algum remédio para (doenças agudas investigadas)?”
- Uso de anticoncepcional: “A Sr(a) está usando alguma pílula anticoncepcional para não engravidar?” (Sim, Não). “A Sr(a) usa alguma injeção para não engravidar?” (Sim, Não).

Com base na resposta positiva para uso de medicamentos em qualquer das circunstâncias descritas anteriormente, o indivíduo era considerado como usuário de medicamentos. Desta forma foi elaborada a variável: usuário de medicamentos, com as categorias “sim” e “não”.

Caso o entrevistado afirmasse que consumia pelo menos um medicamento (sim), seria investigada a presença de EAM através das seguintes perguntas, encontradas nas fichas de detalhamento dos medicamentos de uso contínuo, eventual, e no de uso de contraceptivos:

- Este remédio incomoda(ou) ou causa(ou) problema(s) para o(a) Sr(a)? (Sim, Não). Se sim, por quê? (). Essa mesma pergunta foi utilizada para medicamentos de uso contínuo e eventual.
- Este anticoncepcional causa problemas de saúde para a Sra.? Se sim, qual(is) problema(s)? Desta forma foi elaborada a variável: problemas de saúde com anticoncepcional, com as categorias “sim” e “não”.

Todas as pessoas que relataram/referiram pelo menos um problema de saúde com o uso destes medicamentos foram classificadas como tendo sofrido um Evento Adverso à Medicamento. Desta forma, foi elaborada a variável EAM, com as categorias “sim” e “não”.

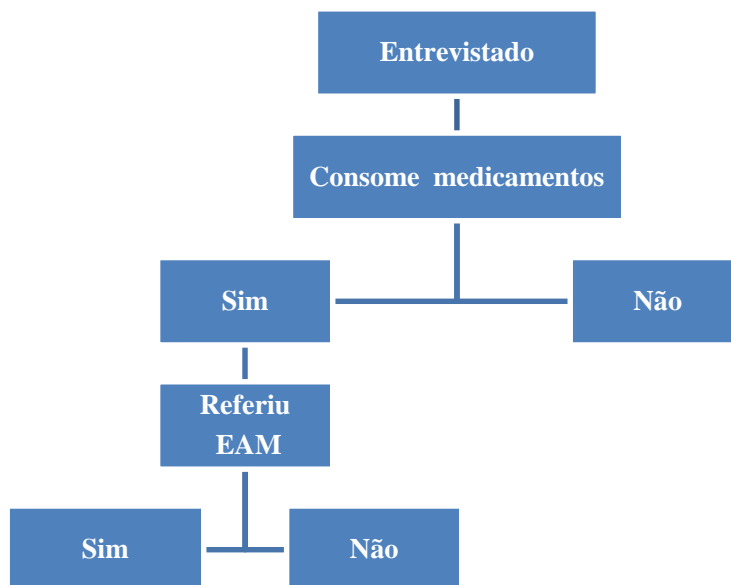


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção da população-alvo entre os entrevistados da PNAUM.

4.2.1 Informações sobre as variáveis pesquisadas

As variáveis pesquisadas entre as pessoas que apresentaram EAM foram as seguintes:

- **Aspectos sociodemográficos:**

- Sexo (feminino e masculino).
- Idade. A idade foi calculada em anos completos e subdividida nas seguintes faixas etárias: 0 a 9 anos; 10 a 19 anos; 20 a 39 anos; 40 a 59 anos; e igual ou maior que 60 anos.
- Região onde a pessoa reside, obtida a partir do local em que foi realizada a entrevista. De acordo com as macrorregiões geográficas do Brasil foram classificados em Norte, Nordeste, Centro-oeste, Sul e Sudeste.
- Grau de escolaridade: “até que série e grau o(a) Sr(a) estudou?”, com as categorias: Curso primário; Admissão Curso ginásial ou ginásio; 1º grau ou fundamental ou supletivo de primeiro grau ou EJA; 2º grau ou colégio técnico ou normal ou científico ou ensino médio ou supletivo de segundo grau ou EJA; 3º grau ou curso superior; Pós-graduação (especialização, mestrado, doutorado); Nunca estudou NS/NR. O grau de escolaridade foi identificado conforme o número de anos completos que o indivíduo estudou, sendo classificado da seguinte forma: 0 a 8 anos; 9 a 11 anos e igual ou maior que 12 anos de estudo.
- Classificação econômica ABEP, segundo o Critério Classificação Econômica Brasil da Associação Brasileira das Empresas de Pesquisa (CCEB 2013/ABEP – <http://www.abep.org/>), obtida através do bloco 11 que continha informações sobre os bens domésticos. Conforme a classificação foram criadas as seguintes categorias: A/B, C, D/E.

- **Indicadores das condições de saúde:**
 - Autopercepção do estado de saúde: através da pergunta “Em geral, como o(a) Sr(a) avalia sua saúde?” e as categorias de resposta: muito bom, bom, regular, ruim e muito ruim.

- **Consumo de medicamentos:**
 - Medicamentos utilizados (de uso contínuo, eventual ou para contraceção): após a confirmação do uso, eles eram identificados através da pergunta “qual(is)” e daí se identificou o “fármaco”.
 - Com base nas informações acima foi criada a variável número de medicamentos utilizados por entrevistado, com as categorias 1, 2, 3-4 e 5 ou mais medicamentos.
 - Automedicação: Todas as pessoas que afirmaram consumir pelo menos um medicamento sem prescrição médica e/ou de dentista, nos 15 dias anteriores à entrevista, incluindo contraceptivos, foram classificadas como praticantes da automedicação. Desta forma foi elaborada a variável: automedicação, com as categorias sim e não.

Os medicamentos foram listados e classificados de acordo com o código *Anatomical Therapeutical Chemical Classification System* (classificação ATC). Para a descrição dos medicamentos foram utilizados o primeiro (órgão ou sistema onde o medicamento atua), o segundo (subgrupo terapêutico) e o quinto (fármaco) níveis da classificação ATC (WHO, 2013).

Para Evento Adverso a Medicamento (EAM) foi utilizada a definição estabelecida pela *World Health Organization* (WHO, 2009, p. 104).

Os EAM foram classificados de acordo com a terminologia aplicada aos efeitos adversos dos medicamentos - *Adverse Reaction Terminology* - (UPPSALA MONITORING CENTRE, 1995).

Considerou-se como variável “dependente” a pessoa que consumiu um ou mais medicamentos e relatou/referiu EAM. Foram consideradas variáveis

“independentes” as demográficas, socioeconômicas, autopercepção, número de medicamentos e automedicação.

4.2.2 Análise dos Dados

A análise dos dados foi realizada no período entre maio de 2014 e abril de 2016. Inicialmente, foi realizada a limpeza e a organização do banco de dados, referentes as variáveis em estudo. Em seguida, os eventos adversos referidos pelos entrevistados foram codificados, segundo a terminologia ADR, desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde (UPPSALA MONITORING CENTRE, 1995), e em relação aos medicamentos em estudo foi realizada uma avaliação da consistência da classificação ATC 1 (órgão ou sistema), 2 (grupos terapêuticos) e 5 (fármaco).

Dessa forma, pode-se iniciar o processo de análise estatística dos dados, em que foi estimada a prevalência geral de evento adverso a medicamento na população brasileira; e as prevalências de EAM, com seus respectivos intervalos de confiança (95%), segundo as variáveis demográficas, socioeconômicas, autopercepção, número de medicamentos e automedicação. Para verificar associação entre as variáveis analisadas e a presença de EAM foi utilizado o teste do Qui-quadrado de Pearson, com nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Estas análises foram realizadas no SPSS, versão 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$ para o teste de associação foram incluídas na análise multivariada por meio da regressão de Poisson. Os modelos de regressão de Poisson foram realizados através do programa STATA versão 12.0 (Stata Corp LP, College Station, TX, EUA), utilizando o conjunto de comandos apropriados para a análise de amostras complexas e garantindo a necessária ponderação, considerando-se o desenho amostral.

Com relação aos eventos adversos e aos medicamentos envolvidos foram estimadas as frequências relativas e seus respectivos intervalos de confiança a 95%. Estas análises foram realizadas no SPSS, versão 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

4.3 Aspectos Éticos do projeto PNAUM

O projeto da pesquisa foi submetido e aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (protocolo n° 18947013.6.0000.0008) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), local da coordenação do estudo, conforme o protocolo n° 19997 (ANEXO).

A permissão para a inclusão do domicílio no estudo foi requerida formalmente através de uma carta convite entregue pelo entrevistador ao chefe da família ou responsável. Para a entrevista individual foi obtido consentimento prévio das pessoas selecionadas, através da assinatura do termo de consentimento informado pelo entrevistado ou responsável legal, no caso de crianças e incapazes, sendo garantido sigilo e anonimato aos mesmos.

5. RESULTADOS

A prevalência de pelo menos um EAM na população brasileira foi de 6,6% (IC 95% 5,89-7,41%). O número de medicamentos consumidos foram 57.424, desses 2.447 (4,2%) estiveram relacionados aos EAM.

Na Tabela 2, pode-se observar a distribuição da prevalência de EAM segundo as variáveis demográficas e socioeconômicas. A prevalência de EAM foi maior entre pessoas do sexo feminino (7,78%) (IC95% 6,85-8,82); com idade entre 20 a 39 anos (8,17%) (IC95% 7,07-9,42); que residiam na região Centro-Oeste (8,40%) (IC95% 6,88-10,22); pertencentes ao nível A/B (7,20%) (IC95% 5,92-8,74), de acordo com a classificação ABEP; que possuíam entre 9 e 11 anos de escolaridade (7,31%) (IC95% 6,13-8,70). No caso das variáveis sexo, idade e região as diferenças foram estatisticamente significantes.

Tabela 2. Prevalência dos eventos adversos a medicamentos, segundo as variáveis demográficas, socioeconômicas (N= 1369). PNAUM, Brasil, 2014.

Variáveis	Prevalência de EAM (%)	Intervalo de Confiança (%)	P valor*
SEXO			0,000
Feminino	7,78	6,85 – 8,82	
Masculino	4,53	3,61 – 5,68	
IDADE			0,000
00-09 anos	3,31	2,34 – 4,64	
10 – 19 anos	7,79	5,93 – 10,16	
20 – 39 anos	8,17	7,07 – 9,42	
40 – 59 anos	7,13	6,18 – 8,23	
≥ 60 anos	4,88	3,95 – 6,01	
REGIÃO			0,007
Norte	4,44	3,53 – 5,57	
Nordeste	7,15	6,11 – 8,35	
Sudeste	6,88	5,55 – 8,51	
Sul	4,63	3,90 – 5,49	
Centro-Oeste	8,40	6,88 – 10,22	
CLASSIFICAÇÃO ABEP**			0,494
A/B	7,20	5,92 – 8,74	
C	6,51	5,61 – 7,54	
D/E	6,23	5,23 – 7,41	
ESCOLARIDADE			0,164
0-8 anos de estudo	6,19	5,45 – 7,02	
9-11 anos de estudo	7,31	6,13 – 8,70	
Mais de 12 anos de estudo	6,94	5,33 – 8,99	

*A estatística de qui-quadrado é significativa no nível 0,05.

**A variável de Classificação Econômica segundo o Critério Classificação Econômica Brasil 2013 da Associação Brasileira das Empresas de Pesquisa (www.abep.org).

No que diz respeito às condições de saúde e ao consumo de medicamentos, os indivíduos que autoreferriram o estado de saúde ruim (14,81%) (IC95% 12,02-18,13); que consumiram cinco ou mais medicamentos (14,66%) (IC95% 12,80-16,73) e que se automedicaram (7,79%) (IC95% 6,72-9,02) apresentaram maior prevalência de EAM. Em todos esses casos foram observadas diferenças estatísticas significantes (Tabela 3).

Tabela 3. Prevalência dos eventos adversos a medicamentos, segundo as variáveis condições de saúde e consumo de medicamentos (N= 1369). PNAUM, Brasil, 2014.

Variáveis	Prevalência de EAM (%)	Intervalo de Confiança (%)	P valor*
AUTOPERCEPÇÃO DO ESTADO DE SAÚDE			0,000
Muito bom	4,25	2,86 – 6,28	
Bom	5,73	4,83 – 6,79	
Regular	9,60	8,32 – 10,98	
Ruim	14,81	12,02 – 18,13	
Muito ruim	7,70	5,27 – 11,11	
NÚMERO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS			0,000
1	2,76	2,19 – 3,49	
2	5,60	4,58 – 6,82	
3 a 4	9,32	7,45 – 11,61	
≥ 5	14,66	12,80 – 16,73	
AUTOMEDICAÇÃO			0,003
Sim	7,79	6,72 – 9,02	
Não	6,09	5,33 – 6,96	

* A estatística de qui-quadrado é significativa no nível 0,05.

Na análise bivariada (Tabela 4), observou-se uma associação positiva e estatisticamente significativa entre EAM e as seguintes variáveis: sexo feminino (RP 1,72; IC95% 1,34-2,20); faixa etária entre 10 a 19 anos (RP 2,36; IC95% 1,59-3,50), 20 a 39 anos (RP 2,47; IC95% 1,74-3,49), 40 a 59 anos (RP 2,16; IC95% 1,50-3,11), e 60 ou mais anos (RP 1,48; IC95% 1,01-2,14); região Nordeste (RP 1,61; IC 1,22-2,12) e Centro-Oeste (RP 1,89; IC 1,40-2,56); autopercepção de saúde “regular” (RP 2,26; IC95% 1,52-3,35) e “ruim” (RP 3,48; IC95% 2,23-5,44); ter utilizado dois medicamentos (RP 2,02; IC95% 1,51-2,70), de três a quatro (RP 3,37; IC95% 2,52-4,51) e cinco ou mais (RP 5,30; IC95% 4,15-6,80); e ter realizado automedicação (RP 1,28; IC95% 1,09-1,50).

Entretanto, após a realização da análise multivariada, observou-se que apenas o sexo feminino, a região Nordeste e Centro-Oeste, a autopercepção do estado de saúde “ruim”, o uso de dois, três ou quatro, e cinco ou mais medicamentos, e a automedicação

mantiveram associação positiva, e estatisticamente significativa, ao aparecimento de EAM (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição das Razões de Prevalência (RP) bruta e ajustada, conforme regressão de Poisson e seus respectivos intervalos de confiança a 95%, segundo as variáveis do estudo (N= 1369). PNAUM, Brasil, 2014.

Variáveis	RP Bruta (IC 95%)	P valor*	RP Ajustada (IC 95%)*	P valor*
SEXO		0,001		0,018
Feminino	1,72 (1,34 – 2,20)		1,34 (1,05 – 1,72)	
Masculino	1,0 ---		1,0---	
IDADE		0,001		0,001
00-09 anos	1,0 ---		1,0 ---	
10 – 19 anos	2,36 (1,59 – 3,50)		1,34 (0,73 – 2,45)	
20 – 39 anos	2,47 (1,74 – 3,49)		1,10 (0,61 – 1,99)	
40 – 59 anos	2,16 (1,50 – 3,11)		0,66 (0,36 – 1,22)	
≥ 60 anos	1,48 (1,01 – 2,14)		0,39 (0,20 – 0,72)	
REGIÃO		0,001		0,000
Norte	1,0 ---		1,0 ---	
Nordeste	1,61 (1,22 – 2,12)		1,36 (1,04 – 1,79)	
Sudeste	1,55 (1,13 – 2,12)		1,21 (0,90 – 1,63)	
Sul	1,04 (0,78 – 1,39)		0,82 (0,62 – 1,09)	
Centro-Oeste	1,89 (1,40 – 2,56)		1,54 (1,16 – 2,02)	
Classificação ABEP		0,499		
A/B	1,16 (0,90 – 1,48)			
C	1,04 (0,85 – 1,29)			
D/E	1,0 ---			
ESCOLARIDADE		0,139		
0-8 anos de estudo	1,0 ---			
9-11 anos de estudo	1,18 (0,99 – 1,41)			
Mais de 12 anos de estudo	1,12 (0,87 – 1,45)			
AUTOPERCEÇÃO DO ESTADO DE SAÚDE		0,001		0,003
Muito bom	1,0 ---		1,0 ---	
Bom	1,35 (0,90 – 2,01)		1,15 (0,79 – 1,68)	
Regular	2,26 (1,52 – 3,35)		1,47 (0,98 – 2,20)	
Ruim	3,48 (2,23 – 5,44)		1,90 (1,22 – 2,98)	
Muito ruim	1,81 (1,03 – 3,17)		0,90 (0,50 – 1,62)	
NÚMERO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS		0,001		0,001
1	1,0 ---		1,0 ---	
2	2,02 (1,51 – 2,70)		2,15 (1,59 – 2,91)	
3 a 4	3,37 (2,52 – 4,51)		3,57 (2,54 – 5,01)	
≥ 5	5,30 (4,15 – 6,80)		6,30 (4,64 – 8,55)	
AUTOMEDICAÇÃO		0,003		0,006
Sim	1,28 (1,09 – 1,50)		1,21 (1,02 – 1,44)	
Não	1,0 ---		1,0 ---	

*Valores significantes ($p < 0,05$). IC95% - Intervalo de Confiança 95%.

O grupo anatômico principal e o subgrupo terapêutico mais relacionados com o desenvolvimento de EAM estão apresentados nas Tabelas 5 e 6, respectivamente.

De acordo com o primeiro nível da classificação ATC, os medicamentos que mais apresentaram EAM foram os utilizados para tratar: Sistema nervoso central (21,9%), Sistema cardiovascular (19,7%), Sistema músculo-esquelético (13,7%) e Trato alimentar e metabolismo (11,2%) (Tabela 5).

Tabela 5. Frequência dos Fármacos mais relacionados aos EAM, segundo a classificação ATC (1º nível) (n= 2.447). PNAUM, Brasil, 2014.

Grupo anatômico principal	%	Intervalo de Confiança (%)
Sistema nervoso central	21,9	19,2 – 24,8
Sistema cardiovascular	19,7	16,7 – 23,2
Sistema músculo-esquelético	13,7	11,6 – 16,2
Trato alimentar e metabolismo	11,2	9,6 – 13,2
Geniturinário, incluindo hormônios sexuais	9,0	7,4 – 10,7
Fitoterápicos/Suplementos/Homeopáticos/Alimentos	6,0	4,6 – 7,7
Sistema respiratório	6,3	4,8 – 8,3
Anti-infecciosos de uso sistêmico	4,6	3,4 – 6,2
Sangue e órgãos hematopoiéticos	2,1	1,3 – 3,3
Hormônios de uso sistêmico, exceto os sexuais e insulina	2,2	1,6 – 3,0
Dermatológicos	1,3	0,7 – 2,3
Outros*	2,0	1,3 – 3,1
Total	100 %	

* Correspondem a fármacos que tiveram uma frequência abaixo de 1%.

Analisando o subgrupo terapêutico (2º nível ATC), encontram-se os analgésicos (10,4%), antiinflamatórios e antirreumáticos (8,4%), hormônios sexuais e moduladores do sistema genital (7,7%), e agentes que atuam no sistema renina-angiotensina (6,8%) (Tabela 6).

Tabela 6. Frequência dos Fármacos mais relacionados aos EAM, segundo a classificação ATC (2º nível) (n= 2.447). PNAUM, Brasil, 2014.

Subgrupo terapêutico	%	Intervalo de Confiança (%)
Analgésicos	10,4	8,7 – 12,4
Antiinflamatórios e Antireumáticos	8,4	6,7 – 10,4
Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital	7,7	6,3 – 9,4
Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina	6,8	5,6 – 8,3
Diuréticos	4,8	3,6 – 6,4
Medicamentos para transtornos relacionados à acidez	4,5	3,5 – 5,7
Relaxantes Musculares	4,3	3,1 – 6,1
Antieplépticos	4,2	2,8 – 6,1
Psicoanalépticos	4,1	3,1 – 5,5
Medicamentos utilizados no Diabetes	3,9	2,9 – 5,1
Antibacterianos para uso sistêmico	3,7	2,7 – 5,1
Betabloqueadores	3,1	2,0 – 4,8
Psicolépticos	2,7	1,8 – 4,2
Agentes modificadores de lipídeos	2,0	1,4 – 2,8
Agentes contra doenças obstrutivas das vias aéreas	1,9	1,2 – 3,0
Anti-histamínicos para uso sistêmico	1,9	1,0 – 3,4
Preparações de uso nasal	1,6	0,9 – 2,7
Preparações Antianêmicas	1,5	0,8 – 2,8
Suplementos	1,5	0,9 – 2,7
Terapia da Tireóide	1,2	0,7 – 1,8
Corticosteróides para uso sistêmico	1,0	0,7 – 1,6
Produtos não classificados	3,2	2,3 – 4,5
Outros*	15,6	13,5 – 18,0
Total	100%	

* Correspondem a fármacos que tiveram uma frequência abaixo de 1%.

Os fármacos mais relacionados com o aparecimento de EAM foram: dipirona (4,5%), levonorgestrel+etinilestradiol (3,9%), hidroclorotiazida (3,5%), omeprazol (3,1%), metformina (2,9%), captopril (2,7%), diclofenaco (2,5%), paracetamol (2,4%) e cafeína+dipirona+orfenadrina (2,3%) (Tabela 7).

Tabela 7. Frequência dos Fármacos mais relacionados aos EAM, segundo a Classificação ATC (5º nível) (n= 2.447). PNAUM, Brasil, 2014.

Fármacos	%	Intervalo de Confiança (%)
Dipirona	4,5	3,3 – 5,9
Levonorgestrel + Etinilestradiol	3,9	2,9 – 5,3
Hidroclorotiazida	3,5	2,4 – 5,1
Omeprazol	3,1	2,2 – 4,2
Metformina	2,9	2,1 – 3,9
Captopril	2,7	1,8 – 4,0
Diclofenaco	2,5	1,4 – 4,3
Paracetamol	2,4	1,7 – 3,4
Cafeína; Dipirona; Orfenadrina	2,3	1,4 – 3,9
Enalapril	1,9	1,2 – 3,0
Ibuprofeno	1,9	1,2 – 2,8
Losartana	1,7	1,2 – 2,3
Clonazepam	1,7	1,0 – 3,0
Cafeína; Casisoprodol; Diclofenaco; Paracetamol	1,6	1,0 – 2,6
Suplementos	1,5	0,9 – 2,7
Fluoxetina	1,5	0,9 – 2,5
Sinvastatina	1,3	0,9 – 2,0
Amitriptilina	1,3	0,8 – 2,1
Dexclorfeniramina	1,3	0,6 – 2,7
Amoxicilina	1,3	0,8 – 2,3
Propranolol	1,3	0,7 – 2,6
Nimesulida	1,3	0,7 – 2,3
Atenolol	1,2	0,7 – 2,0
Levotiroxina	1,1	0,7 – 1,8
Ácido Acetilsalicílico	1,0	0,6 – 1,5
Ignorada	1,4	1,0 – 2,1
Outros*	47,9	44,2 – 50,9
Total	100%	

* Correspondem a fármacos que tiveram uma frequência abaixo de 1%.

Os órgãos/sistemas mais afetados pelos EAM causaram distúrbios do sistema gastrointestinal (36,9 %), psiquiátricos (18,7 %), do estado geral (13,1 %) e dos sistemas nervoso central e periférico (9,0 %) (Tabela 8).

Tabela 8. Características dos eventos adversos a medicamentos. Órgão/Sistema afetado. (N=1698). PNAUM, Brasil, 2014.

Variáveis	%	Intervalo de Confiança (%)
Órgão/sistema afetado		
Distúrbios do sistema gastrointestinal	36,9	32,6 – 41,3
Distúrbios psiquiátricos	18,7	14,6 – 23,7
Distúrbios do estado geral	13,1	10,6 – 16,1
Distúrbios dos sistemas nervoso central e periférico	9,0	6,8 – 11,8
Distúrbios do sistema urinário	4,1	2,7 – 6,1
Distúrbios do sistema respiratório	3,8	2,5 – 5,7
Distúrbios da frequência e do ritmo cardíaco	3,5	2,3 – 5,3
Distúrbios do sistema cardiovascular	1,4	0,7 – 2,7
Distúrbios do aparelho reprodutor feminino	1,4	0,7 – 2,7
Distúrbios do fígado e da vesícula	1,3	0,7 – 2,5
Afecções da pele e distúrbios afins	1,1	0,6 – 2,1
Distúrbios dos órgãos dos sentidos	0,9	0,5 – 1,8
Total	100%	

Os EAM mais referidos foram sonolência (12,5%), dor epigástrica (10,5%) e náusea (6,8%) (Tabela 9).

Tabela 9. Eventos adversos a medicamentos referidos pelos entrevistados (N=1698). PNAUM, Brasil, 2014.

Variáveis	%	Intervalo de Confiança (%)
Evento adverso referido		
Sonolência	12,5	9,6 – 16,0
Dor epigástrica	10,5	8,3 – 13,3
Náusea	6,8	5,2 – 8,9
Desconforto gástrico	4,6	3,1 – 6,7
Tontura	4,4	2,8 – 6,7
Hiperacidez gástrica	3,5	2,1 – 5,8
Taquicardia	3,2	2,0 – 5,0
Aumento de peso	3,4	2,3 – 5,0
Poliúria	3,4	2,1 – 5,3
Cefaléia	3,1	1,9 – 4,8
Tosse	3,0	2,0 – 4,5
Diarreia	2,4	1,6 – 3,6
Fraqueza	2,3	1,2 – 4,2
Mal-estar	2,2	1,3 – 3,7
Secura da boca	1,5	0,7 – 3,3
Edema	1,2	0,6 – 2,3
Dor	1,0	0,5 – 1,9
Tremor	0,9	0,5 – 1,5
Vômitos	0,8	0,4 – 1,6
Diminuição da pressão arterial	0,8	0,4 – 1,5
Insônia	0,8	0,5 – 1,5
Não classificado	2,6	1,8 – 3,9
Outros*	25,2	21,6 – 29,2
Total	100%	

* Correspondem a eventos que tiveram uma frequência inferior a 0,8%.

6. DISCUSSÃO

6.1 Análise da prevalência de EAM na população brasileira

A realização de estudos de base populacional nacionais para identificar EAM referidos pela população é muito incipiente na literatura internacional, o que dificulta a comparação da situação entre países. O único estudo internacional publicado sobre o assunto foi realizado em Cuba, por Alonso Carbonell *et al.* (2009), e identificou uma prevalência de EAM, aproximadamente, quatro vezes maior ao do estudo brasileiro (22,6%).

Por outro lado, estudos internacionais, em grandes capitais e em regiões de países, foram realizados e demonstraram variações na ocorrência de EAM, mas se aproximaram da realidade brasileira. Em Hong Kong, a prevalência de EAM entre pessoas que praticavam a automedicação foi de 6,4% (LAM *et al.*, 1994). Nas regiões de Vêneto (LEONE *et al.*, 2013) e Campânia (PARRETTA *et al.*, 2014), na Itália, a prevalência de EAM foi de 9,4% e 10,8%, respectivamente.

No âmbito nacional, o estudo realizado por Arrais (2009, p. 109), em Fortaleza-CE, identificou uma prevalência de EAM de 8,0%. Em todas as situações deve-se considerar que as prevalências identificadas variam em função da metodologia adotada nos estudos.

De maneira geral, a maior parte dos estudos encontrados, envolvendo EAM, são realizados no contexto hospitalar, através da admissão por EAM, nas emergências, ou do aparecimento de EAM durante o período de internamento (GANDHI *et al.*, 2003; KONGKAEW *et al.*, 2008; ATIQUI *et al.*, 2009; MASTROIANNI *et al.*, 2009; ANDREAZZA *et al.*, 2011; CARNEIRO *et al.*, 2011; CARVALHO *et al.*, 2013). Na admissão hospitalar por casos que entram pela emergência, os problemas são potencialmente mais graves, já no período em que as pessoas passam internadas, os pacientes costumam fazer uso de muitos medicamentos, e estariam, portanto, mais vulneráveis ao aparecimento de EAM (RIBAS, 2010; REIS, 2009; CANO, 2011; ROQUE; MELO, 2012). Ao analisar algumas revisões de literatura que abordam os EAM, realizados no ambiente hospitalar, pode ser observado que, em relação à ocorrência de admissões hospitalares provenientes de RAM, a faixa etária mais acometida foram os indivíduos idosos, sendo a grande parte das RAM consideradas evitáveis (BEIJER; BLAEY, 2002; KONGKAEW *et al.*, 2008). Em relação aos medicamentos, os

anti-infecciosos, em crianças, e os cardiovasculares, em adultos e idosos, foram os grupos terapêuticos mais comumente relacionadas a ocorrência dessas RAM (KONGKAEW *et al.*, 2008). Já durante a hospitalização, as mulheres e os idosos, foram considerados mais vulneráveis ao desenvolvimento de EAM, sendo a maior parte dos eventos considerados evitáveis; e, quanto aos grupos terapêuticos, os anti-infecciosos, os agentes cardiovasculares e os antineoplásicos foram os mais relacionados à ocorrência de EAM no ambiente intrahospitalar (CANO; ROZENFELD, 2009).

Além disso, pode-se ressaltar que os estudos que identificam RAM no contexto hospitalar, limitam-se aos medicamentos utilizados nesse ambiente, isso diminui a representatividade desse estudo para a população em geral, pois o mercado farmacêutico é amplo, com inúmeras especialidades farmacêuticas, algumas consideradas de valor intrínseco não elevado, desnecessárias ou até perigosas (NEGREIROS, 2006; MELO *et al.*, 2006; ARRAIS, 2009, p. 31).

Com as limitações próprias do ambiente hospitalar e a necessidade de monitorar o uso e o efeito dos medicamentos na população em geral, no contexto do amplo mercado farmacêutico nacional, vários estudiosos chamam a atenção para o incentivo e a realização de pesquisas sobre morbidades relacionadas ao uso de medicamentos na comunidade (BERTOLDI *et al.*, 2004; ROZENFELD *et al.*, 2013; SOUSA *et al.*, 2014), visto que, nesse ambiente, os usuários de medicamentos estão sujeitos a diversas influências que podem induzir ou estimular ao uso inadequado de medicamentos (ARRAIS, 2009, p. 27; COSTA *et al.*, 2011; MARQUES; ROMANO-LIEBER, 2014), e que o Brasil está entre os 10 maiores mercados consumidores de medicamentos no mundo (IMS HEALTH, 2013).

O exposto acima justifica a necessidade de fortalecer as políticas voltadas à promoção do uso racional de medicamentos, com objetivo de prevenir/minimizar os efeitos negativos, advindos desse consumo exagerado, sobre a população (OLIVEIRA *et al.*, 2006). Assim, torna-se importante a adoção de medidas que estimulem os profissionais da saúde, principalmente o farmacêutico, já que é o profissional que tem o contato direto com o paciente antes da utilização dos medicamentos, a prestar mais informações à população sobre os riscos associados a sua terapia, como identificar o aparecimento de um efeito adverso a medicamento, uma vez que pode ser confundido com a doença preexistente, e qual a atitude tomar diante do seu aparecimento (PEPE; CASTRO, 2000; VIEIRA, 2007). Isso pode ser estimulado, inicialmente, durante a formação acadêmica, posteriormente na rotina profissional, e fortalecida com a

divulgação, dessas e de outras informações relacionadas a farmacovigilância, não só para os profissionais de saúde, como também para a população, através da mídia em geral e de boletins informativos, produzidos pelos Centros de Informação sobre Medicamentos (ARRAIS *et al.*, 2002; DRESCH, 2006; MONTEIRO, 2008).

Outro método que deve ser fortalecido para auxiliar na identificação da frequência de EAM na população é o relato espontâneo, através da notificação dos casos suspeitos, junto à ANVISA, uma vez que ainda observa-se no Brasil a subnotificação de EAM (OLIVEIRA *et al.*, 2013). Isso ocorre, principalmente por falta de conhecimento sobre a importância da notificação espontânea de EAM, por parte dos profissionais de saúde (VARALLO *et al.*, 2014) e da população (LEONE *et al.*, 2013).

Em uma análise realizada através do Sistema Nacional de Farmacovigilância de Portugal foi identificado que, das 3.461 notificações recebidas, apenas 50 (1,4%) foram de usuários de medicamentos, sendo os principais motivos a falta de conhecimento da população em relação à notificação espontânea de RAM e o desinteresse em notificar RAM leves, visto que os pacientes preocupam-se em notificar apenas as reações mais graves (MATOS *et al.*, 2015).

De acordo com Vilhelmsson (2015), as notificações realizadas pelos usuários de medicamentos podem contribuir para saúde pública, pois através destas é possível realizar um acompanhamento dos aspectos de segurança no uso de medicamentos. Além disso, esses relatos indicam como os problemas relacionados com medicamentos afetaram a vida diária dos pacientes. Entretanto, o autor ressalta que a educação e a sensibilização da população acerca do tema é fundamental para que estes passem a notificar de forma ativa, sendo as farmácias comunitárias, através de folhetos e informações, e os meios de comunicação, através da mídia em geral, os locais que poderiam ser utilizados para informar ao público sobre a sua possibilidade de notificar as suspeitas de EAM.

A mídia, de maneira geral, exerce uma influência direta sobre consumo de medicamentos, fornecendo informações tendenciosas, muitas vezes inseguras sobre os medicamentos, sem alertar sobre possíveis efeitos adversos, tornando-se um risco para saúde do paciente. Caso fosse utilizada de forma benéfica, ela seria bastante eficaz para ampliação da consciência sanitária, junto à população, alertando sobre os possíveis danos causados pelos medicamentos e estimulando a notificação espontânea de casos suspeitos de EAM (ALMEIDA *et al.*, 2012; CAVALCANTE *et al.*, 2014).

A divulgação da importância da notificação dos EAM para os cidadãos, bem como a possibilidade do próprio paciente e/ou familiares e/ou cuidadores em realizar o processo de notificação dos problemas relacionados ao uso de medicamentos, no site da ANVISA (<http://www16.anvisa.gov.br/notivisaServicos/cidadao/notificacao/eventoadverso/formulario>), possibilitaria que as autoridades sanitárias tivessem uma visão mais abrangente da ocorrência de EAM na população brasileira.

Assim, a notificação de EAM, junto ao órgão sanitário competente, deve ser estimulada, pois contribui diretamente para gerar um sinal referente à segurança de determinado medicamento, dando início a uma investigação de campo, que contribui para identificação do real problema, e conseqüentemente para adoção de medidas sanitárias que têm por objetivo reduzir os problemas decorrentes do uso de medicamentos na população e custos adicionais, ocasionada por eles, aos serviços de saúde (MOTA, 2011).

6.2 Fatores associados ao aparecimento de EAM na população brasileira

No estudo realizado por Alonso Carbonell *et al.* (2009), em Cuba, foi identificado uma maior prevalência de EAM, entre os entrevistados do sexo feminino e acima de 40 anos. Os autores ressaltam para uma maior predisposição ao aparecimento de EAM entre pacientes com doenças crônicas e polimedicados. Em Hong Kong, Lam *et al.* (1994) verificaram uma prevalência significativa de EAM em pacientes que se automedicaram e consumiram mais de um medicamento durante a pesquisa. O estudo com maior semelhança, em relação as variáveis analisadas, foi o realizado por Arrais (2009, p. 109), em Fortaleza, o qual identificou uma maior prevalência de EAM entre os entrevistados do sexo feminino, faixa etária entre 50 e 64 anos, menor renda familiar, escolaridade até o primeiro grau menor completo, doentes crônicos, polimedicados, e os que referiam pior estado de saúde. Entretanto, as diferenças metodológicas, especialmente em relação a população estudada e as variáveis analisadas nesses estudos dificultam a comparação dos resultados.

Nesse contexto, foram identificados alguns trabalhos na literatura que abordam a existência ou não, da correlação entre as variáveis utilizadas nessa pesquisa e o aparecimento de EAM, os quais serão descritos a seguir.

Com relação ao sexo, outros trabalhos também demonstraram uma maior prevalência de EAM em mulheres (JIMENEZ LOPEZ *et al.*, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2013), decorrentes das diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, diferenças de

peso corpóreo e fatores hormonais, quando comparadas aos homens (FRANCELINO, 2007). As mulheres também apresentam mais agravos a saúde, que, embora menos graves, faz com que utilizem mais os serviços de saúde, realizando mais consultas e exames, obtendo mais diagnósticos e prescrições médicas, e, conseqüentemente, consomem maior quantidade de medicamentos, sendo, portanto, mais afetadas pelos EAM (PINHEIRO *et al.*, 2002; ALONSO CARBONELL *et al.*, 2009). Além disso, também utilizam mais medicamentos através da automedicação (LÓPEZ *et al.*, 2009; CARRASCO-GARRIDO *et al.*, 2010), estando, portanto, mais expostas aos riscos advindos dessa prática (SCHMID *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2013; ASSERAY *et al.*, 2013; SCHMIEDL *et al.*, 2014).

Em relação à faixa etária esperava-se encontrar uma maior prevalência de EAM nos extremos de idade, como crianças e idosos, já que, de acordo com a literatura, esses são os grupos mais predispostos ao surgimento de reações adversas a medicamentos (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001; MENON *et al.*, 2005).

As crianças recebem uma grande quantidade de medicamentos, alguns com pouco ou nenhum valor terapêutico, que associado a diferenças fisiológicas, como o metabolismo reduzido, quando comparado a adultos, e órgãos em processo de amadurecimento, podem resultar em um aumento da sensibilidade para o desenvolvimento de EAM (MENON *et al.*, 2005; NEGREIROS, 2006; DOMINGOS *et al.*, 2010). Dados do Serviço de Toxicologia em Rosário, Argentina, mostram que, das 239 RAM registradas, 134 (56,1%) acometeram crianças, entre 0 a 9 anos, 46% dessas foram consideradas preveníveis (PIOLA *et al.*, 2003). No Brasil, de acordo com dados do SINITOX, em 2013, foram notificados 11.985 casos de intoxicações ocasionadas por medicamentos, sendo a faixa etária mais afetada, crianças de um a quatro anos, correspondendo a 30,7% dos casos registrados (NEGREIROS, 2006).

Em relação aos idosos, esperava-se encontrar uma maior prevalência de EAM, nessa faixa etária, devido a uma maior utilização de medicamentos, decorrente do aparecimento de doenças crônicas (BÉGAUD *et al.*, 2002; GOULART *et al.*, 2014) e de particularidades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, que os tornam mais vulneráveis a ocorrência de EAM, como as interações medicamentosas (SILVA *et al.*, 2012b). Estudos apontam para maior risco de morbimortalidade, em decorrência do uso de medicamentos, em indivíduos acima de 60 anos de idade (ROZENFELD, 2003; BORTOLON *et al.*, 2008; SALES, 2014; SOUZA *et al.*, 2014).

Diferentemente da literatura, pode-se observar uma alta prevalência de EAM, na idade, em jovens (10-19 anos) e adultos jovens (20-39 anos). Alguns trabalhos também identificaram resultados semelhantes em relação aos adultos jovens, como o de Debesa (2003), realizado em um Centro de Farmacovigilância Cubano, o qual registrou uma maior prevalência de RAM, entre indivíduos na faixa etária de 21 a 39 anos, atribuindo o resultado ao maior número de atendimentos na atenção primária ser realizado nesse grupo populacional; e o de Palaian *et al.* (2010), realizado através do Programa de Farmacovigilância Comunitário no Nepal, o qual identificou que, do total de RAM registradas, 50,7% ocorreram em adultos com idade entre 21 a 40 anos.

Ainda de acordo com Gurwitz e Avorn (1991), ao analisar a relação entre o envelhecimento e a ocorrência de RAM, observou-se que, as características fisiológicas e funcionais específicas do paciente são mais importantes, em relação aos efeitos benéficos e ao aparecimento de RAM, do que especificamente a idade do paciente.

Entretanto, foram identificados alguns fatores que podem ter mascarado esse resultado, sendo eles: a elevada prevalência de EAM decorrente do consumo de contraceptivos (levonorgestrel+etinilestradiol) pode ter influenciado significativamente na variável idade; e a dificuldade do paciente e/ou cuidador em identificar um EAM, tendo em vista que pode ser confundido com um problema de saúde preexistente, ou com quadro clínico comprometido do paciente (FRANCELINO, 2007) que, agravado pela falta de informação em relação aos efeitos adversos causados pelos medicamentos, podem ter contribuído para minimizar a prevalência de EAM, entre crianças e idosos (MARIN *et al.*, 2008).

O estudo realizado por Duarte *et al.* (2011) chama a atenção para o fato da iniciação sexual começar, em média, aos 15 anos, sendo o anticoncepcional oral o método contraceptivo mais referido pelas adolescentes sexualmente ativas. Paniz *et al.* (2005) ressaltam a alta prevalência no uso de contraceptivos na população estudada e que existe um limitado conhecimento acerca dos métodos contraceptivos, entre homens e mulheres, e por isso seu uso pode ser incorreto e inadequado. A dificuldade que as adolescentes têm em acessar os serviços de saúde, conforme relatado por Rozenberg *et al.* (2013), pode refletir na vulnerabilidade para a prática da automedicação e do uso irracional, fato que pode trazer consequências a saúde dessas adolescentes.

Com relação a maior associação entre consumo de medicamentos e maior prevalência de EAM entre as pessoas que residem nas Regiões Nordeste e Centro-Oeste, a ausência de estudos do mesmo tipo não nos permite tirar maiores conclusões.

Entretanto, outros trabalhos evidenciam que os analgésicos, antipiréticos, relaxantes musculares e antiinflamatórios, e os anticoncepcionais, estão entre os cinco medicamentos mais consumidos no Brasil e nas regiões (BRASIL, 2003; CARVALHO *et al.*, 2005; ARRAIS, 2009, p. 100; GALVÃO *et al.*, 2014).

Nas duas regiões a prática da automedicação também é evidente e pode estar influenciada pelas dificuldades de acesso aos serviços de saúde e a necessidade de alívio de sintomas menores (BRASIL, 2003; ARRAIS, 2009, p. 95; SANTOS *et al.*, 2013; DOMINGUES *et al.*, 2015). Considerando o exposto, a possibilidade de aparecimento de EAM é real e se aproxima do que foi identificado no presente trabalho.

Em relação à escolaridade, observou-se que, em geral, os estudos de base populacional apontam para um maior consumo de medicamentos entre indivíduos com maior grau de instrução (BARDEL *et al.*, 2000; BERTOLDI *et al.*, 2004; PELICIONI, 2005; COSTA *et al.*, 2011), pois estes possuem mais conhecimento e informações acerca da utilização dos medicamentos e do processo saúde-doença (ARRAIS, 2009, p. 121). Dessa forma, conseguem perceber melhor suas necessidades de saúde, e, assim, buscar mais assistência médica (RIBEIRO *et al.*, 2008; PANIZ *et al.*, 2008). Isso também ocorre em estudos de utilização de medicamentos entre crianças, em que a maior escolaridade materna, favorece um aumento da medicalização infantil (SANTOS *et al.*, 2009). Ao analisar a correlação direta entre a variável “escolaridade” e o “aparecimento de EAM”, não foi verificada significância estatística. Apesar de terem sido encontrados poucos estudos que fizeram essa análise, observou-se uma associação positiva em uma pesquisa realizada na Itália, a qual identificou que, indivíduos com maior nível educacional relataram mais EAM, quando comparado com outro grupo de menor escolaridade (SALVO *et al.*, 2013). Em outro estudo, realizado com a população da Malásia, verificou-se que o nível de escolaridade influencia diretamente no conhecimento sobre os EAM, pois pacientes com maior grau de conhecimento, tendem a exercer um papel mais ativo sobre sua terapia medicamentosa e sobre as consequências advindas dela (JOSE *et al.*, 2011).

Semelhante à escolaridade, indivíduos com maior poder aquisitivo possuem maior facilidade de acesso aos serviços de saúde e aos medicamentos (PELICIONI, 2005), uma vez que a renda familiar mensal mais alta favorece a um aumento no número de consultas médicas e, conseqüentemente, a uma maior tendência a aquisição de medicamentos, por parte do entrevistado (COSTA *et al.*, 2011). O maior consumo de medicamentos poderia tornar o indivíduo mais susceptível aos problemas advindos da

utilização de medicamentos (VOSGERAU *et al.*, 2011), entretanto um atendimento médico adequado, associado a uma dispensação orientada e ao uso racional de medicamentos poderiam reduzir o potencial risco do aparecimento de EAM (SCHMID *et al.*, 2010). Já as camadas mais pobres consomem menos medicamentos em função do seu baixo poder aquisitivo, apesar da real necessidade de consumi-los, pois, essa população, em geral, é mais exposta a morbidades e agravos à saúde (BELLO, 2009). Nesse trabalho, apesar da maior prevalência de EAM ter ocorrido em indivíduos com maior poder aquisitivo, não foi observada associação significativa entre essas variáveis.

Em relação à polimedicação e a maior prevalência de EAM foi encontrada uma associação significativa, semelhante ao descrito por Menon *et al.* (2005). A ocorrência de EAM aumenta, exponencialmente, com a quantidade de medicamentos que um paciente utiliza (WONG, 2003), e com a complexidade dessa terapia (SECOLI; LEBRÃO, 2009), uma vez que a polifarmácia apresenta-se como um risco potencial para ocorrência de interações medicamentosas (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001; VARALLO *et al.*, 2013), erros de medicação (MENDES *et al.*, 2014) e uso inadequado de medicamentos (SALES, 2014); podendo resultar em admissão hospitalar, e nos casos graves, em morte (ZOPF *et al.*, 2008; SECOLI; LEBRÃO, 2009). Entretanto, essa não é considerada uma prática errada, visto que, em determinados pacientes se faz necessária, por apresentarem situação clínica complexa. E, com isso, precisarem tratar diversos sintomas, fato mais comum entre indivíduos idosos (GOMES; CALDAS, 2008; SECOLI, 2010; SANTOS *et al.*, 2013; FRIED *et al.*, 2014). Todavia, esse risco pode ser minimizado através do maior controle da polifarmácia pelos profissionais de saúde (MEDEIROS-SOUZA *et al.*, 2007), através de uma prescrição adequada, doses ajustadas ao paciente (GALATO *et al.*, 2010), e acompanhamento farmacoterapêutico eficaz (LOBO, 2015).

Quanto à autopercepção do estado de saúde do indivíduo, os pacientes com autopercepção de saúde ruim foram os que mais referiram EAM, semelhante ao estudo realizado por Arrais (2009, p. 109). Isso ocorre, em geral, porque estes pacientes tendem a buscar mais assistência médica e a consumir mais medicamentos, prescritos ou não, na tentativa de resolver seus problemas de saúde (BERTOLDI *et al.*, 2004; ARRAIS, 2009, p. 124), estando, portanto, sujeitos aos riscos da polimedicação, como citado anteriormente, e com isso mais propensos ao aparecimento de EAM. Em geral, o grupo populacional mais afetado por esse problema são indivíduos idosos, que por algumas razões como baixa renda familiar, presença de co-morbidades, polifarmácia, necessidade

de atendimentos médicos e hospitalização, além da dificuldade para realização de atividades rotineiras, consideram seu estado de saúde ruim (PAGOTTO *et al.*, 2013).

O ato de se automedicar é uma prática bastante comum na sociedade, não apenas no Brasil, como também em todo o mundo, que envolve fatores econômicos, políticos e culturais (VITOR *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2013; DOMINGUES *et al.*, 2015). Estudos mostram que a prevalência da automedicação na comunidade varia entre países, sendo aproximadamente 35% no Brasil (DOMINGUES *et al.*, 2015), 38,5% na Alemanha (DU; KNOPF, 2009), 27,3% em Bogotá (LÓPEZ *et al.*, 2009), e 20,2% na Espanha (CARRASCO-GARRIDO *et al.*, 2010). A automedicação pode apresentar-se de forma benéfica ou não para o indivíduo, já que, se por um lado, quando realizada de maneira racional, pode representar uma economia, tanto para o indivíduo, pela comodidade na aquisição do medicamento e possível resolução do problema de saúde, como para os serviços de saúde, pela redução nos atendimentos e gastos hospitalares. Por outro lado, se realizada de forma irracional, pode retardar o diagnóstico correto e contribuir para o mascaramento de doenças, aumentar a resistência antimicrobiana e trazer danos à saúde do indivíduo, através do aparecimento de EAM, como erros de medicação, reações adversas e intoxicações (VITOR *et al.*, 2008; SCHMID *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2013). Além disso, pode causar desperdício de recursos financeiros para o paciente e para os sistemas de saúde, uma vez que as consequências geradas ao paciente, resultam em atendimentos em serviços de emergência, hospitalização e custeio com novo tratamento medicamentoso (ASSERAY *et al.*, 2013; SCHMIEDL *et al.*, 2014).

Dessa forma, é necessário refletir até que ponto a automedicação pode ser considerada benéfica, uma vez que nenhum medicamento é inócuo a saúde do indivíduo e pode trazer consequências, mesmo quando utilizado de forma racional (FIGUEIREDO *et al.*, 2006; MUSIAL *et al.*, 2007). Além disso, o processo da automedicação está associado a má qualidade da oferta de medicamentos e dos serviços de saúde, sendo, portanto, prejudicial, uma vez que a carência de informações e instruções para o uso adequado de medicamentos são fatores que podem potencializar o aparecimento de EAM (LEITE *et al.*, 2008).

A maior prevalência de EAM entre pacientes que se automedicaram, encontrada nesse estudo, está de acordo com literatura, já descrita acima, e com as pesquisas realizadas por Lam *et al.* (1994), em Hong Kong; Arrais (2004), em Fortaleza; Eickhoff *et al.* (2012), na Alemanha; e Yu *et al.* (2015), na Coreia.

Assim, é necessário a educação e a sensibilização dos profissionais de saúde e da população, voltadas ao uso racional de medicamentos; o desenvolvimento de políticas públicas, que proporcionem uma melhoria no acesso aos serviços de saúde; e uma fiscalização mais intensa nas propagandas abusivas e na venda irregular de medicamentos sob prescrição (MUSIAL *et al.*, 2007).

6.3 Análise dos Grupos Anatômicos, Subgrupos terapêuticos e Fármacos que mais ocasionaram EAM

Os medicamentos utilizados para tratar problemas dos sistemas nervoso central, cardiovascular, músculo-esquelético e do trato alimentar e metabolismo foram os mais relacionados aos EAM referidos pelos entrevistados. Com relação aos subgrupos terapêuticos, se destacaram os analgésicos, antiinflamatórios/antirreumáticos e hormônios sexuais/moduladores do sistema genital, e os fármacos dipirona, levonorgestrel+etinilestradiol e hidroclorotiazida foram os principais envolvidos com os EAM na população brasileira.

De maneira geral, estes grupos, subgrupos terapêuticos e fármacos são os mais consumidos no Brasil e no mundo. É o que demonstram os estudos de base populacional realizados por Sans *et al.* (2002); Garcia Milian *et al.* (2009); e Carrera-Lasfuentes *et al.* (2013), no âmbito internacional, e de Bertoldi *et al.* (2004); Carvalho *et al.* (2005); Arrais (2009); e Goes (2014) no Brasil. Assim, a prevalência de EAM tende a ser maior nessas classes terapêuticas, já que estão entre as mais consumidas pela população. No entanto, é necessário considerar que as pesquisas, sendo realizadas em diferentes regiões, podem apresentar algumas variações referentes ao consumo de medicamentos, em função do perfil epidemiológico da população, da regulação sanitária sobre a venda dos medicamentos, do mercado farmacêutico atuante no país, dentre outros fatores, que podem refletir na frequência com que os fármacos relacionados aos EAM são referidos. Também é necessário considerar as diferenças metodológicas adotadas para realização das pesquisas.

Analisando alguns estudos realizados nesse contexto, verificou-se que o único realizado, abordando essa temática, em nível internacional, foi realizado na população cubana, com idade acima de 15 anos, em que foram identificados os antibióticos, os analgésicos, os antipiréticos e os antiinflamatórios não esteroidais entre os subgrupos terapêuticos mais associados a ocorrência de RAM, estando a dipirona entre os fármacos

mais referidos pelos entrevistados como causadores de RAM, obtendo, portanto, resultados que se assemelham aos encontrados no Brasil (ALONSO CARBONELL *et al.*, 2009).

Também foram identificados outros estudos de base populacional, realizados através de sistemas de farmacovigilância de países e de revisão sistemática de literatura, que embora não sejam de âmbito nacional, são relevantes, pois apresentaram resultados semelhantes ao presente estudo (ARRAIS, 2009; SOUZA, 2013; PARRETTA *et al.*, 2014; YU *et al.*, 2015; MACHADO-ALBA *et al.*, 2016).

Nos estudos de base populacional, pode-se observar que na região de Campânia, na Itália, os antiinflamatórios não esteroidais e os antibióticos foram os medicamentos mais referidos, entre os entrevistados, como causadores de EAM (PARRETTA *et al.*, 2014). Já na pesquisa realizada em Fortaleza-CE, Arrais (2009, p. 111) identificou, como principais causadores de EAM, os grupos terapêuticos que atuam nos sistemas cardiovascular, nervoso central e respiratório, antiinfeciosos de uso sistêmico e trato alimentar e metabolismo; os subgrupos terapêuticos antibacterianos para uso sistêmico, analgésicos e hormônios sexuais e moduladores do sistema genital, sendo o fármaco mais referido o contraceptivo levonorgestrel+ etinilestradiol.

Nas pesquisas realizadas através dos Sistemas de Farmacovigilância pode-se observar que os fármacos mais envolvidos na ocorrência de RAM na Colômbia, foram os medicamentos anti-infecciosos, e os usados para tratar os sistemas nervoso central, cardiovascular, trato gastrintestinal e metabolismo (MACHADO-ALBA *et al.*, 2016); e na Coréia, foram os medicamentos usados para o trato digestivo e metabolismo, o sistema músculo-esquelético, e o sistema nervoso central; e entre os subgrupos terapêuticos os medicamentos para transtornos relacionados a acidez, antiinflamatórios e analgésicos (YU *et al.*, 2015).

Na revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais, realizados em hospitais, em instituições de longa permanência, na atenção primária, na comunidade e através de bases de dados de sistemas de farmacovigilância, Souza (2013) identificou entre os grupos farmacológicos mais envolvidos na morbimortalidade relacionada a medicamentos, os que atuam no sistema nervoso central, antineoplásicos e imunomoduladores, antiinfeciosos e no sistema cardiovascular.

Analisando os trabalhos apresentados acima, observa-se que os medicamentos utilizados para tratar problemas dos sistemas nervoso central e cardiovascular destacam-se como principais causadores de danos em pacientes, não só no

Brasil. Isso pode ser um reflexo tanto do elevado consumo na sociedade, quanto do potencial risco, decorrente, em geral, do mecanismo de ação desses fármacos conforme mostram os trabalhos de base populacional realizados por Garcia Milian *et al.* (2009), Schmid *et al.* (2010), e Ferreira *et al.* (2014); e os realizados através de sistemas de Farmacovigilância do Brasil (FONTELES *et al.*, 2009), da América Latina (GONZÁLEZ *et al.*, 2006) e da Europa (AAGAARD; HANSEN, 2013).

Ainda em 2003, Carlini e Nappo já relatavam que os fármacos atuantes no sistema nervoso central correspondiam a 13,6% das prescrições no Brasil, sendo os fármacos antidepressivos, neurolépticos e antiepilépticos os mais relacionados a registros de RAM. No estudo realizado por Fonteles *et al.* (2009) foi observado que os medicamentos que atuam no sistema nervoso central estão entre os fármacos mais consumidos no Brasil, e, por serem responsáveis por uma parte expressiva das notificações de RAM, encontram-se entre os mais estudados nos sistemas de Farmacovigilância. Em outro estudo, realizado por Nunes *et al.* (2012) verificou-se que, 41,7% dos fármacos notificados em um centro de farmacovigilância, suspeitos de causarem RAM, correspondiam a fármacos que atuavam no sistema nervoso central.

O sistema cardiovascular ocupou a segunda colocação entre os grupos terapêuticos mais relacionados com os EAM, esse fato pode ser explicado pelo elevado consumo de medicamentos, decorrente dos altos índices de doenças cardiovasculares no mundo. De acordo com a OMS, as doenças cardiovasculares representam um grande problema de saúde pública e foram responsáveis por 17,5 milhões de mortes no mundo (WHO, 2012). No Brasil, as doenças cardiovasculares correspondem a 33% do total de mortes, tendo como principal causador a vida estressante, na qual está inserida a sociedade moderna (ELMESCANY *et al.*, 2013). Malta (2014) ressalta que as doenças cardiovasculares juntamente com o câncer, a diabetes e as doenças respiratórias crônicas são responsáveis pela maior parte das mortes (71%) e diminuição da qualidade de vida da população brasileira. Além disso, também são responsáveis por onerar os sistemas de saúde, gerando impactos negativos para o governo e sociedade.

Analisando a relação de fármacos de acordo com o subgrupo terapêutico, pode-se observar que os analgésicos destacaram-se entre os mais envolvidos nos EAM, semelhante a outros estudos (JIMENEZ LOPEZ *et al.*, 2003; ALONSO CARBONELL *et al.*, 2009; MACHADO ALBA *et al.*, 2014; YU *et al.*, 2015), sendo uma das possíveis causas o elevado consumo de analgésicos, principalmente, sem prescrição médica, pois muitas vezes são considerados pela população como inofensivos à saúde (ARRAIS *et al.*,

1997; PEREIRA, 2009). O alto índice de automedicação de analgésicos utilizados, em geral, para o tratamento sintomático da dor, é observada em todas as idades, não só no Brasil, mas em todo o mundo (CARVALHO *et al.*, 2005; PEREIRA *et al.*, 2007; DU; KNOPF, 2009; PFAFFENBACH *et al.*, 2010; SCHMID *et al.*, 2010).

Apesar desse trabalho não ter analisado se o aparecimento de EAM, pelo consumo de analgésicos, foi realizado, principalmente, através da automedicação, sugere-se que sejam realizadas mais pesquisas nesse sentido, visto que os analgésicos são produtos de venda livre e possuem fácil acesso em farmácias e drogarias, mas são causadores de danos à saúde da população (VITOR *et al.*, 2008) que, muitas vezes, poderiam ser evitados, através do consumo racional, associado a uma dispensação orientada (CAZACU *et al.*, 2015).

A dipirona foi fármaco que esteve mais associado ao aparecimento de eventos adversos no Brasil, isto provavelmente é decorrente do fato de ser um dos medicamentos mais comercializados dentro da sua classe terapêutica (ARRAIS *et al.*, 1997; COSTA *et al.*, 2011; SILVA; SILVA, 2015). Por ser um potencial causador de RAM, que vão desde sonolência e distúrbios gastrintestinais até leucopenia, agranulocitose, pancitopenia, anemia aplástica, anafilaxia e reações dermatológicas graves (WANNMACHER, 2005) a dipirona destaca-se em algumas pesquisas, as quais alerta-se sobre a necessidade do monitoramento constante dessa classe farmacológica (JIMENEZ LOPEZ *et al.*, 2003; TORRES-RODRÍGUEZ; OCHOA-LEÓN, 2014). Ao analisar os fármacos que mostram uma alta incidência de resultados negativos associados a medicamentos, Molina Rúa (2015), identificou que a dipirona está entre os 139 medicamentos que mais geraram alertas mundiais nos sistemas de farmacovigilância.

A dipirona seguida do levonorgestrel+etinilestradiol e da hidroclorotiazida, foram os fármacos mais relacionados com o aparecimento de EAM. Diferentemente dos fármacos encontrados nos trabalhos pesquisados (ARRAIS, 2009; ALONSO CARBONELL *et al.*, 2009; SOUZA, 2013; MARQUES *et al.*, 2014 YU *et al.*, 2015; MACHADO-ALBA *et al.*, 2016), o contraceptivo levonorgestrel+etinilestradiol destacou-se apenas no trabalho de Arrais (2009, p. 112), enquanto a hidroclorotiazida não foi referida em nenhum desses estudos como possível causadora de EAM. Apesar disso, a literatura aponta para o potencial risco de causar reações adversas entre as usuárias (CASTRO *et al.*, 2013), desde leves e comuns como náuseas, cefaleia, mastalgia, ansiedade, irritabilidade e até mesmo raras e graves como tromboembolismo e acidente

vascular cerebral (BRITO *et al.*, 2011; BRAGA; VIEIRA, 2013), sendo uma importante causa de mudança e abandono da terapia (HINCAPIÉ-GARCÍA *et al.*, 2013).

Os anticoncepcionais orais passaram a ser comercializados a partir da década de 60, sendo, atualmente, o método contraceptivo mais utilizado entre as mulheres em todo o mundo (FERRARI, 2015). De acordo com Castel-Branco e Figueiredo (2014) esse fato é consequência do contexto pessoal e socioeconômico, no qual está inserido a mulher moderna, permitindo que a mulher controle sua fertilidade. Além disso, também são bastante usados como método não contraceptivo, para redução da dismenorrea, alguns cânceres (endométrio, ovário e colón), tensão pré-menstrual e do fluxo menstrual (BRAGA; VIEIRA, 2013).

No Brasil, o contraceptivo hormonal levonorgestrel+etinilestradiol foi o mais citado, possivelmente, devido ao fácil acesso pela população, em decorrência do seu baixo custo (BRASIL, 2008) e distribuição gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (RENAME, 2008).

Em relação a hidroclorotiazida, observou-se em alguns estudos nacionais, como sendo o medicamento mais prescrito nas Unidades Básicas de Saúde (EV, GUIMARÃES; CASTRO, 2008; OLIVEIRA, 2012b) e de acordo com dados preliminares do PNAUM (2014) encontra-se entre os dez medicamentos mais utilizados para tratar a hipertensão arterial no Brasil. Esse fármaco está inserido na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME, 2008), o que permite seu amplo acesso a população, fato que poderia explicar sua inserção entre os medicamentos mais referidos com o aparecimento de EAM. Entretanto, não foram encontrados, na literatura, estudos semelhantes, em relação ao aparecimento de efeitos adversos, que permitissem a comparação dos resultados. Diferentemente disso, algumas pesquisas relatam que a hidroclorotiazida é considerada eficaz e de boa tolerabilidade entre pacientes sendo, portanto, bastante prescrita para redução da pressão arterial e doenças cardiovasculares (SILVA, 2013; MOCHEL, 2014).

Dessa forma, sugere-se que sejam realizados mais estudos para avaliar a segurança no uso desses fármacos no Brasil, já que foram apontados pelos entrevistados como os mais envolvidos no aparecimento de EAM. O maior conhecimento sobre risco-benefício de um fármaco, pode contribuir para adoção de medidas sanitárias que possam prevenir e/ou minimizar o aparecimento dos seus efeitos indesejáveis.

6.4 Análise dos Órgãos/Sistemas mais afetados e dos EAM referidos pela população brasileira.

Os órgãos/sistemas mais afetados pelos EAM causaram distúrbios nos sistemas gastrointestinal, psiquiátrico, do estado geral e do sistema nervoso, sendo sonolência, dor epigástrica e náuseas os eventos mais referidos pelos entrevistados.

Os resultados encontrados assemelham-se a alguns dados de estudos internacionais (MAGALDI; ROCAFULL, 2004; JIMENEZ LOPEZ *et al.*, 2006; ALONSO CARBONELL *et al.*, 2009; YU *et al.*, 2015; MACHADO-ALBA *et al.*, 2016) e do estudo nacional realizado por Arrais (2009, p.114). Ao realizar a comparação entre as pesquisas, deve-se considerar as diferenças metodológicas, bem como o local em que o estudo foi realizado, uma vez que estes fatores podem modificar o perfil de consumo dos medicamentos, e por sua vez influenciar nos eventos adversos encontrados.

Machado-Alba *et al.* (2016) com objetivo de determinar a frequência de RAM entre a população usuária do Sistema de Saúde Colombiano, identificaram que os distúrbios do estado geral e do sistema gastrointestinal estavam entre os órgãos/sistemas mais afetados pelas RAM, e que, em geral, 45,1% destas foram consideradas leves. No Centro de Farmacovigilância da Coréia foram notificados, pelos farmacêuticos comunitários, de todo o país, um total de 42.018 RAM, dentre as manifestações clínicas, mais associadas com essas reações, encontraram-se os distúrbios nos sistemas gastrointestinal, nervoso e psiquiátricos, sendo tontura, dispepsia, e sonolência as reações mais comuns. Os autores alertam ainda que o conhecimento a respeito das RAM é importante para prevenir sua ocorrência, e ainda ressaltam que, os farmacêuticos comunitários, podem exercer um papel fundamental nesse processo, através da monitorização e comunicação com o paciente, prestando informações sobre a terapia, e estimulando o relato de notificações espontâneas (YU *et al.*, 2015). Um estudo que analisou as notificações recebidas no Sistema de Farmacovigilância Cubano, no período de seis anos, observou que as afecções da pele e do sistema digestivo estiveram entre os órgãos/sistemas mais afetados pelas RAM, sendo o *rash* cutâneo, os vômitos, as náuseas, a dor epigástrica e a cefaléia as mais prevalentes, consideradas, predominantemente, de natureza leve (JIMENEZ LOPEZ *et al.*, 2006).

A pesquisa de base populacional, realizada em Cuba, por Alonso Carbonell *et al.* (2009) identificou que os órgãos/sistemas mais afetados pelas RAM causaram distúrbios na pele, no sistema nervoso central, do estado geral e no sistema gastrointestinal,

estando a sonolência, entre os eventos que mais afetaram o sistema nervoso central, e as náuseas e vômitos, entre os que mais afetaram o sistema gastrointestinal (ALONSO CARBONELL *et al.*, 2009). O estudo realizado por Magaldi e Rocafull (2004), na Universidade da Venezuela, identificou como EAM mais prevalentes, entre os entrevistados, a náusea, a dor epigástrica e a sonolência, sendo a maioria dos eventos considerados de natureza leve. Quanto ao comportamento dos entrevistados ao identificar a presença de um EAM, os autores revelaram que, 74,8% suspenderam o uso do medicamento sem consultar o médico. Na pesquisa de base populacional, realizada por Arrais (2009, p.114), em Fortaleza- CE, foi identificado que os EAM causaram distúrbios, principalmente, nos sistemas gastrointestinal, nervoso e psiquiátricos, sendo a tontura, a sonolência e a dor epigástrica os eventos adversos mais referidos pela população em estudo.

Em geral, os EAM relatados na comunidade são de natureza leve, considerados previsíveis, de pequena importância clínica, os quais, geralmente, não necessitam de tratamentos específicos e nem da suspensão do fármaco para combatê-los (MENON *et al.*, 2005; FONTELES *et al.*, 2009). Entretanto, o fato de apresentarem-se de natureza leve, não minimiza sua importância, uma vez que podem interferir na qualidade de vida, por causar desconforto e mal-estar ao indivíduo, além de contribuir para redução da adesão ao tratamento (SOUZA *et al.*, 2004; ALVES, 2015) e da confiança depositada pelos pacientes em seus médicos (VARALLO, 2010). Também, podem ser responsáveis por agravar o quadro clínico do paciente, ocasionando novos eventos adversos, caso o paciente passe a utilizar outros medicamentos para minimizar/aliviar o desconforto gerado pelo medicamento anterior, ocasionando o chamado efeito cascata (ARRAIS, 2009, p. 137).

As RAM, geralmente de gravidade moderada, são consideradas uma importante causa de admissão hospitalar, uma vez que podem apresentar-se clinicamente de diversas formas, afetando diferentes sistemas e mimetizando doenças (PIRMOHAMED; PARK, 2003; VARALLO, 2010). Kongkaew *et al.* (2008), em uma revisão sistemática, identificaram que a prevalência de internações decorrentes de RAM variou entre 0,16% a 15,7%, com média de 5,3%. Em outra revisão de literatura, ao avaliar os pacientes que ingressaram em um serviço de urgência, devido a problemas relacionados a medicamentosos, observou-se que, 70% destes eram evitáveis e 24% resultaram em internação, sendo os principais motivos a ocorrência de RAM, a não aderência ao tratamento medicamentoso e a prescrição inadequada (PATEL; ZED, 2002).

Alguns trabalhos, realizados no Brasil, também mostram as RAM contribuindo para admissão hospitalar com uma prevalência de 2,1%, em Salvador (NOBLAT *et al.*, 2011); 3,2%, em Belém (SILVA *et al.*, 2014) e 15,5%, em São Paulo (MASTROIANNI *et al.*, 2009). Ainda, de acordo com o Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) foram registrados, em 2005, cerca de 21.500 internações (59 internações/dia) devido a problemas associados ao uso de medicamentos (ANVISA, 2006).

Dessa forma, é necessário ressaltar que os EAM, especialmente os previsíveis, podem ser evitados conhecendo-se o mecanismo de ação do fármaco e seus efeitos indesejáveis, proporcionando uma redução do desconforto ou dano causado à saúde do paciente. Analisando os três EAM (sonolência, dor epigástrica e náuseas) mais referidos entre os indivíduos entrevistados, verifica-se que estes, em alguns tratamentos, já são esperados, e não comprometem muito a qualidade de vida das pessoas, portanto, dificilmente resultariam em hospitalização, porém causam desconforto ao paciente e podem gerar outras consequências, citadas anteriormente, como o abandono do tratamento. Assim, nas situações em que não é possível modificar ou parar o tratamento prescrito, deve-se informar claramente ao paciente os efeitos indesejáveis a que está submetido, e, quando possível, realizar um ajuste na terapia prescrita, de forma a minimizar os eventos adversos previsíveis causados pelo fármaco. No caso da sonolência, esperada após o consumo de alguns medicamentos, se possível, poderia ser realizada a adequação nos horários de tomada do medicamento ou na posologia prescrita; e no caso da dor epigástrica e das náuseas, possivelmente, estão relacionadas a medicamentos que deveriam ser consumidos com alimentos, assim, a orientação adequada do médico e/ou do farmacêutico seria fundamental para evitar a ocorrência desses eventos adversos.

Assim, todos os EAM, mesmo os de natureza leve, devem ser notificados, pois a partir do momento em que são identificados como causadores de danos ao paciente, podem tornar-se instrumento de mudança da legislação sanitária, aplicada aquele fármaco, causando modificações na formulação ou dosagem do fármaco, inserção de novas advertências, contra-indicações e efeitos colaterais na bula e/ou embalagem do produto, que irão beneficiar não só o próprio paciente como a todos os usuários (OPAS/OMS, 2005).

Estudos epidemiológicos como este evidenciam a importância da identificação dos fármacos que mais estão associados ao aparecimento de eventos adversos, bem como seus fatores determinantes, e possibilita a identificação dos EAM

mais comuns na população. É possível, então, propor medidas preventivas para promoção do uso racional de medicamentos e para ocorrência de EAM na população, especialmente nos níveis primários de atenção à saúde, através da colaboração do farmacêutico, como profissional de saúde.

6.5 Contribuição do farmacêutico para a prevenção de EAM na população através da farmacovigilância

A farmacovigilância é essencial para ampliar a segurança no uso de medicamentos, e assim minimizar e/ou prevenir os riscos à saúde dos indivíduos (OMS/OPAS 2005). Entretanto para que seja desempenhada de forma eficaz, é essencial que os profissionais de saúde e os pacientes e/ou cuidadores sejam informados e tenham consciência dessa importância para a sociedade, de modo que passem contribuir efetivamente na prevenção dos eventos adversos a medicamentos no Brasil (PEPE; CASTRO 2000; MONTEIRO, 2008).

As informações da farmacovigilância podem ser obtidas de algumas maneiras, dentre elas podemos citar: as notificações espontâneas, os estudos epidemiológicos tradicionais, e o monitoramento intensivo de pacientes hospitalizados; dessas, o sistema de notificações é o mais empregado, por ser de baixo custo, fácil implantação e adequado a diversos casos de monitoramento, entretanto, por ser voluntário, requer responsabilidade e comprometimento dos profissionais de saúde e da população (DRESCH, 2006).

Os farmacêuticos comunitários podem contribuir, significativamente, para identificação e notificação de EAM, uma vez que durante a formação acadêmica é adquirido um vasto conhecimento sobre farmacoterapia e farmacovigilância, que pode ser bastante eficaz, se aplicados na rotina profissional, auxiliando na promoção da segurança dos pacientes (ARNET *et al.*, 2015). Assim, o profissional farmacêutico surge como um valioso instrumento de mudança em um país como o Brasil, em que há uma escassez de informações sobre uso de medicamentos, podendo contribuir na melhoria da utilização destes pela sociedade (VIEIRA, 2007).

A notificação voluntária de EAM por parte dos farmacêuticos, no caso de Farmácias e Drogarias, através do Programa Farmácias Notificadoras, auxiliaria as autoridades sanitárias competentes na identificação e monitoramento das reações indesejáveis, decorrentes do consumo de medicamentos, que afetam a população

brasileira (ANVISA, 2006). Entretanto, esse programa, implementado pela ANVISA em 2006, não obteve êxito e teve uma baixa adesão dos profissionais, como mostra um estudo realizado em São Paulo por Barreto e Simões (2008). De acordo com Pacheco (2014), uma das prováveis justificativas é a inserção recente, apenas no século XXI, das disciplinas de Atenção Farmacêutica e Farmacovigilância nos cursos de Farmácia das Universidades Brasileiras, refletindo na existência de poucos profissionais farmacêuticos capacitados para desenvolver atividades de monitorização de medicamentos. Assim, seria importante a reestruturação e reimplementação desse projeto de forma mais vigorosa, de modo que os farmacêuticos pudessem contribuir com o processo de notificação dos EAM no Brasil.

Outra possibilidade de contribuição do farmacêutico, na farmácia comunitária, para Farmacovigilância, é seu envolvimento efetivo durante a dispensação, fornecendo orientações sobre o modo de usar o medicamento, benefícios e possíveis efeitos colaterais do tratamento, alertando sobre o uso irracional de medicamentos, tornando-se de grande valia no suprimento de informações complementares, que não foram prestadas anteriormente, dentro do sistema de saúde (PARRETTA *et al.*, 2014). Dessa forma, o farmacêutico estaria exercendo a farmacovigilância preventiva, a qual possibilita a prevenção da ocorrência de EAM no paciente, especialmente os previsíveis e evitáveis (MARIN *et al.*, 2003), uma vez que esse momento é considerado uma das últimas oportunidades de identificar, corrigir e/ou minimizar possíveis EAM (VIEIRA, 2007).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, cada categoria profissional observa diferentes problemas relacionados a medicamentos, e o farmacêutico, no seu âmbito de atuação, poderia contribuir para minimizar os riscos dos efeitos adversos a medicamentos ocorridos na comunidade através da dispensação racional e da anamnese farmacológica dos medicamentos usados pelo paciente (OPAS/OMS, 2005).

Nesse contexto, a Farmacovigilância insere-se no conceito da Atenção Farmacêutica (BARRETO; SIMÕES, 2008), pois ao desenvolvê-la, o farmacêutico volta seu olhar para o paciente, com objetivo de prevenir o aparecimento de problemas relacionados a medicamentos, identificar e solucionar eventos indesejáveis já existentes, que interferem ou podem interferir nos resultados de saúde esperados de uma terapia medicamentosa (CIPOLLE *et al.*, 2006; PROVIN, *et al.*, 2010). Assim, ele passa a ser corresponsável pelo bem-estar do paciente, de forma que este não tenha sua qualidade de vida afetada, por um EAM (VIEIRA, 2007).

A implantação efetiva da Atenção Farmacêutica, nas farmácias comunitárias, seria bastante eficaz na prevenção dos EAM, principalmente os de natureza leve, que, como vimos nos estudos relatados anteriormente, são os mais prevalentes na população. Entretanto, Pereira e Freitas (2008), revelam que, apesar dos avanços, essa ainda é uma prática incipiente no país, uma vez que a expansão dessa atividade enfrenta alguns obstáculos como: falta de reconhecimento profissional, junto à população e aos proprietários dos estabelecimentos; dificuldade de inserção na equipe multiprofissional de saúde; despreparo dos profissionais; sobrecarga de atividades burocráticas, refletindo em falta de tempo para prestar assistência ao paciente; desinteresse dos usuários, devido à falta de informação da sociedade sobre os benefícios dessa atividade. Além disso, o farmacêutico não está presente em todas as Unidades Básicas de Saúde do país (BARRETO; SIMÕES, 2008; FARINA; ROMANO-LIEBER, 2009).

Portanto, se faz necessário a divulgação da importância da atuação desse profissional, junto à população, aos gestores do sistema público e privado, através da criação de programas específicos que estimulem a atuação do profissional farmacêutico centrada no paciente, desenvolvendo atividades humanísticas e assistenciais, desde a graduação, refletindo em suas atividades cotidianas (KALARI *et al.*, 2011); bem como a presença obrigatória do farmacêutico e a implantação da Atenção Farmacêutica, em farmácias comunitárias do SUS (AMBIEL; MASTROIANNI, 2013).

Outro ponto de mudança seria a implantação de uma cultura de segurança do paciente entre estudantes e profissionais da área farmacêutica, como mostrado no trabalho realizado por Ribas (2010), em que é proposto a realização de algumas medidas para que os eventos adversos sejam detectados e prevenidos antes de afetar o paciente, dentre elas estão: a informação e o treino de estudantes e profissionais em segurança do paciente, com estímulo a notificação de eventos adversos; avaliação das causas e consequências dos eventos, para que se possa identificar os pontos essenciais de mudança, e elaborar procedimentos e/ou normas para prevenção de EAM futuros. A Organização Mundial de Saúde sugere que os cursos de graduação, da área da saúde, que possuem a disciplina de farmacologia em seu currículo, devem dar maior prioridade ao estudo de segurança dos medicamentos, de modo a proporcionar uma maior conscientização dos profissionais sobre os benefícios e danos dos medicamentos (OPAS/OMS, 2005).

Além disso, a realização de intervenções educativas por parte dos órgãos de vigilância sanitária e das universidades, através de palestras, *workshops*, visitas de sensibilização e distribuição de material educativo, como boletins informativos, aos

estudantes e profissionais de saúde, nesse caso o farmacêutico, seria uma forma de estimulá-los sobre a importância da farmacovigilância e a da notificação dos EAM (MODESTO, 2014). A capacitação dos profissionais de saúde possibilita que estes desenvolvam competência para avaliar e comunicar sobre a efetividade, benefícios e danos de um tratamento para o paciente (OPAS/OMS, 2005). Assim, os usuários de medicamentos poderiam desenvolver uma consciência sobre a segurança e o uso racional de medicamentos, passando a participar ativamente do processo de notificação, pois, apesar dos profissionais serem os notificadores, apenas o paciente conhece os reais benefícios e danos causados pelos medicamentos na sua saúde (BLENKINSOPP *et al.*, 2007).

A sensibilização e a elevação no nível de conhecimento desses profissionais e sua atuação eficaz junto à comunidade, contribuiria para reduzir os agravos causados pelo uso dos medicamentos (PEREIRA; FREITAS, 2008). A partir do momento em que os usuários de medicamentos e os profissionais, tiverem consciência dos benefícios e riscos da terapia medicamentosa e possuírem um nível de conhecimento adequado sobre a Farmacovigilância, será possível ter uma visão mais precisa do quanto e como os medicamentos afetam a saúde da população brasileira.

6.6 Limitações da pesquisa

A falta de conhecimento da população para identificar a associação entre o uso do medicamento e o aparecimento do EAM é um ponto crítico que pode ter influenciado nos resultados, pela dificuldade de diferenciar o problema ocasionado pelo uso do medicamento das complicações ou evolução da própria doença.

Apesar das perguntas relativas a ocorrência de EAM considerarem o tempo do uso dos medicamentos, como o do momento da pesquisa, ou ao seu uso nos 15 dias anteriores a entrevista, não se pode afirmar com certeza que o EAM ocorreu realmente neste período, ou que se trata de um problema ocorrido com o medicamento referido, mas em um momento diferente do da pesquisa.

Como não foi realizada uma pesquisa que evidenciasse a relação entre o uso do medicamento e o aparecimento do EA referido, não se pode afirmar, com certeza, que esses eventos possam estar relacionados aos medicamentos referidos, como causadores dos problemas, e nem que outros fatores estejam influenciando a situação.

Esse foi o primeiro estudo determinando a prevalência de EAM com abrangência nacional, a literatura não apresenta consenso entre as metodologias adotadas, a classificação de EAM é bastante abrangente, fato que dispersa os trabalhos realizados abordando esse tema. Além disso, a maior parte dos estudos concentram-se na área hospitalar, portanto foi difícil encontrar pesquisas que permitissem a comparação e discussão dos resultados.

7. CONCLUSÃO

- O estudo possibilitou conhecer as dimensões do problema dos EA ocasionado pelo consumo de medicamentos no Brasil;
- A prevalência de EAM identificada foi inferior a de outros estudos encontrados na literatura;
- A prevalência de EAM foi maior entre pessoas do sexo feminino, residentes nas regiões Centro-oeste e Nordeste, com percepção “ruim” do seu estado de saúde, polimedicados e que se automedicavam;
- Os medicamentos mais referidos pelos entrevistados aos EAM foram os de uso comum pela população: os analgésicos, os antiinflamatórios e antireumáticos e os hormônios sexuais e moduladores do sistema genital, onde a dipirona, o etinilestradiol associado ao levonorgestrel e a hidroclorotiazida foram os fármacos mais frequentes;
- Os eventos adversos mais referidos foram sonolência, dor epigástrica e náuseas.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir desse trabalho espera-se estimular a realização de mais pesquisas sobre EAM, a partir do olhar do paciente, obtendo mais informações acerca do assunto, por exemplo, como foi identificado e qual sua atitude diante de um problema relacionado ao medicamento, para que tenhamos mais dados sobre o grau de conhecimento dos indivíduos acerca da temática, e soluções efetivas sejam propostas para disseminar informações sobre o assunto, além de desmistificar a cultura que o medicamento é inofensivo à saúde dos usuários.

Por outro lado, o fato dos entrevistados relatarem EAM, reforça a necessidade de estimular a notificação dos problemas ocasionados pelo uso de medicamentos entre os seus usuários, para que seja possível identificar de forma mais exata o impacto clínico, social e econômico que os efeitos adversos dos medicamentos causam na sociedade. Por meio dessas informações será possível desenvolver ações voltadas à prevenção e redução dos EAM, contribuindo tanto para segurança do paciente, quanto para redução dos custos com saúde, ocasionados pelos danos no consumo de medicamentos.

REFERÊNCIAS

AAGAARD, L. *et al.* Global patterns of adverse drug reactions over a decade. **Drug safety**, v. 35, n. 12, p. 1171-1182, 2012.

AAGAARD, L.; HANSEN, E. H. Adverse drug reactions reported by consumers for nervous system medications in Europe 2007 to 2011. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 14, n. 1, p. 30, 2013.

AGUIAR, T. O. D. *et al.* Notificações espontâneas de eventos adversos a medicamentos hospitalares: estudo piloto. **Revista Ciência em Extensão**, v. 11, n. 1, p. 46-61, 2015.

AIZENSTEIN, M. L.; TOMASSI, M. H. Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 2, p. 169-173, 2011.

ALANO, G. M.; CORREA, T. S.; GALATO, D. Indicadores do Serviço de Atenção Farmacêutica (SAF) da Universidade do Sul de Santa Catarina. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 3, p. 757-764, 2012.

ALENCAR, R. S. D. **Medicamentos no Brasil: uma análise crítica da dinâmica técnica-setorial (1996-2006)**. 2007. 167 f. Dissertação (Mestrado) - Centro de Desenvolvimento Sustentável. Universidade de Brasília, Brasília. 2007.

ALMEIDA, C. *et al.* Levantamento do uso de medicamentos por estudantes do ensino médio em duas escolas de Porto Alegre, RS, Brasil. **Ciência & Educação**, v. 18, n. 1, p. 215-230, 2012.

ALONSO CARBONELL, L. *et al.* Patrón de reacciones adversas a medicamentos referidas por la población mayor de 15 años. **Rev Cubana Med. Gen. Integr.** v. 25, n. 1, 2009.

ALVES, A. S. R. **Custos da iatrogenia medicamentosa: estimativa para a região centro de Portugal**. 65f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra, Portugal. 2015.

AMBIEL, I. S. S.; MASTROIANNI, P. C. Resultados da atenção farmacêutica no Brasil: uma revisão. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 34, n. 4, 2013.

ANACLETO, T. A. *et al.* Erros de medicação. **Pharmacia Brasileira**. v. 74, n. 1, p. 1-23, 2010.

ANDREAZZA, R. S. *et al.* Causes of drug-related problems in the emergency room of a hospital in southern Brazil. **Gaceta Sanitária**, v. 25, n.6, p. 501-506, 2011.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos. 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm>. Acesso em: 10/03/2015.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes nacionais para a vigilância de eventos adversos e queixas técnica de produtos sob vigilância sanitária. Brasília (DF): ANVISA; 2006.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório Anual de Atividades 2006. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/0d3531804745955c9d4bdd3fbc4c6735/relatorio_atividades_2006.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 10/05/2016.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Projeto Farmácias Notificadoras 2006. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao+Pos+Uso/Farmacovigilancia/Assunto+de+Interesse/Farmacias+Notificadoras/01+Projeto+Farmacias+Notificadoras>>. Acesso em: 21/05/16.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gestão 2005-2010: Principais Realizações. Brasília; Anvisa, 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/281258/308532/Relatorio_5_anos_DEFINITIVO.pdf/857a85f9-ab6e-4358-b67c-1f0b81bee7d1>. Acesso em: 20.06.16.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTIVISA - Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária. Evolução das notificações 2006 a 2013.2014. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/index.htm>>. Acesso em: 27/02/ 2015.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTIVISA - Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária: apresentação. 2016. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>>. Acesso em: 13/05/16.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Rede Sentinela. 2016. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/hsentinela/index.htm>>. Acesso em: 13/05/16.

AQUINO, D. S. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, n. Sup, p. 733-736, 2008.

ARNET, I.; SEIDLING, H. M.; HERSBERGER, K. E. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Offizinapotheke. **Therapeutische Umschau**, v. 72, n. 11/12, p. 687-692, 2015.

ARRAIS, P. S. D. *et al.* Perfil da automedicação no Brasil. **Revista Saúde Pública**, v. 31, n. 1, p. 71-77, 1997.

ARRAIS, P. S. D. *et al.* Sistema Nacional de Farmacovigilância: propostas de contribuição do Sistema Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (SISMED). **Saúde Debate**, v. 26, n. 61, p. 210-218, 2002.

ARRAIS, P. S. D. *et al.* Prevalência e fatores determinantes do consumo de medicamentos no Município de Fortaleza, Ceará, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 21, n. 6, p. 1737-46, 2005.

ARRAIS, P. S. D. **Medicamentos: consumo e reações adversas – um estudo de base populacional**. Fortaleza: Edições UFC; 2009, p. 17-137.

ARRAIS, P. S. D; ZANNIN, M; SOUSA, I. F. Gestão da Assistência Farmacêutica: módulo 4: unidade 6: farmacovigilância. 2012. 10p.

ASSERAY, N. *et al.* Frequency and severity of adverse drug reactions due to self-medication: a cross-sectional multicentre survey in emergency departments. **Drug Safety**, v. 36, n. 12, p. 1159-1168, 2013.

ASTIER-PEÑA, M. P. Atenção Primária à Saúde na Espanha-entrevista com a médica de família e comunidade Maria Pilar Astier-Peña. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 9, n. 33, p. 391-394, 2014.

ATIQUI, R. *et al.* Meta-analysis of recent studies on patients admitted to hospital due to adverse drug effects. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 47, p.549-55, 2009.

BANAHAN III, B.F. Segurança do medicamento e farmacovigilância. In: Yang e West-Strum. **Compreendendo a farmacoepidemiologia**. Porto Alegre: AMGH, 2013.155 p.

BARDEL, A.; WALLANDER, M.; SVÄRDSUDD, K. Reported current use of prescription drugs and some of its determinants among 35 to 65-year-old women in mid-Sweden: A population-based study. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 53, n. 6, p. 637-643, 2000.

BARRETO, G. G; SIMÕES, M.J.S. Fatores relacionados à adesão das drogarias e farmácias de Tatuí-SP no projeto “Farmácias Notificadoras”. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n. 1, p. 59-68, 2008.

BARROS, H. M., *et al.* Reações adversas a medicamentos. **Medicamentos na prática clínica**, p. 84, 2010.

BARROS, M. B. A. *et al.* Desigualdades sociais na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD-2003. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 4, p. 911-926, 2006.

BASTIANI A. *et al.* O uso abusivo de medicamentos. **Disciplinarum Scientia**. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 6, n. 1, p. 27-33, 2005.

BATEL-MARQUES, F. *et al.* Farmacovigilância em Portugal: Atividade da Unidade Regional do Centro. **Acta Med. Port.**, v. 28, n. 2, p. 222-232, 2015.

BEIJER, H.J.M.; BLAEY, C.J. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. **Pharm. World Sci.** v.24, p.46-84, 2002.

BÉGAUD, B. *et al.* Does age increase the risk of adverse drug reactions? **Br J Clin. Pharmacol.** v. 54, n. 5, p. 550-552, 2002.

BELLO, C. B. **Acesso a medicamentos: experiência da população de baixa renda na Região do Butantã, São Paulo, 2009**. 130 f. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, São Paulo. 2009.

BÉRIA, J. U. Prescrição de medicamentos. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. **Medicina Ambulatorial: condutas de atenção primárias baseadas em evidências**. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.

BERTOLDI, A. D. *et al.* Utilização de medicamentos em adultos: prevalência e determinantes individuais. **Revista Saúde Pública**, v. 38, n. 2, p. 228-238, 2004.

BERTOLDI, A.D.; BARROS, A.J.; WAGNER, A., ROSS-DEGNAN, D.; HALLAL, P.C. A descriptive review of the methodologies used in household surveys on medicine utilization. **BMC Health Services Research**. v. 8, n. 1, p. 222, 2008

BEZERRA, A. L. Q. *et al.* Análise de queixas técnicas e eventos adversos notificados em um hospital sentinela. **Rev. Enferm. UERJ**, v. 17, n. 4, p. 467-472, 2009.

BLEICH, G. W. *et al.* Frequency of potential interactions between drugs in medical prescriptions in a city in southern Brazil. **São Paulo Medical Journal**, v. 127, n. 4, p. 206-210, 2009.

BLENKINSOPP, A.; WILKIE, P.; WANG, M.; ROUTLEDGE, P. A. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 63, n. 2, p. 148-156, 2007.

BOHOMOL, E. Erros de medicação: estudo descritivo das classes dos medicamentos e medicamentos de alta vigilância. **Escola Anna Nery Revista Enfermagem**, v. 18, n. 2, p. 311-316, 2014.

BORTOLON, P. C. *et al.* Análise de perfil de automedicação em mulheres idosas brasileiras. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.13, n.4, p. 1219-1226, 2008.

BRAGA, G.; VIEIRA, C. Contraceção hormonal e tromboembolismo. **Brasília Méd.**, v. 50, n. 1, 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 4 de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos para uso humano. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 de fevereiro de 2009.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. A saúde na opinião dos brasileiros. Brasília: Conass, 2003. 244 p. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/progestores/opiniaio_brasileiros2_3.pdf>. Acesso em: 12/07/2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 20, de 9 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 9 de maio de 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Farmácia Popular do Brasil: Manual de Informações às Unidades Credenciadas: Sistema de Co-Pagamento Manual Básico. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 8 p., 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.077, de 17 de setembro de 2012. Institui a Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil (PNAUM). **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 529, de 1 de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 1 de abril de 2013.

BRASIL. Presidência da República. Lei nº. 9.782 de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 26 de janeiro de 1999.

BRICKS, L. F. Uso judicioso de medicamentos em crianças. **J. pediatria**, v. 79, n. 1, p. 107-14, 2003.

BRITO, M. B.; NOBRE, F.; VIEIRA, C. S. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 96, n. 4, p. 81-89, 2011.

BUENO, C. S. *et al.* Utilização de medicamentos e risco de interações medicamentosas em idosos atendidos pelo Programa de Atenção ao Idoso da Unijuí. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 3, p. 331-338, 2010.

CANO, F. G. **Eventos adversos a medicamentos no ambiente hospitalar**. 2011. 125 f. Tese (Doutorado) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2011.

CANO, F. G.; ROZENFELD, S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, p.S360-S72, 2009.

CARDOSO, M. A.; AMORIM, M. A. L. A farmacovigilância e sua importância no monitoramento das reações adversas a medicamentos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 4, n. 2, p. 33-56, 2013.

CARLINI, E. L. D. A.; NAPPO, S. A. The harmacovigilance of psychoactive medications in Brazil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, n. 4, p. 200-205, 2003.

CARNEIRO F. S. *et al.* Eventos adversos na clínica cirúrgica de um hospital universitário: instrumento de avaliação da qualidade. **Revista de Enfermagem**, Rio de Janeiro, v.19, n.204-211, 2011.

CARRASCO-GARRIDO, P. *et al.* Sex-Differences on self-medication in Spain. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 19, n. 12, p. 1293-1299, 2010.

CARRERA-LASFUENTES, P. *et al.* [Medicine consumption in the adult population: Influence of self-medication]. **Atencion primaria/Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria**, v. 45, n. 10, p. 528-535, 2013.

CARVALHO, I. V. **Incidência e caracterização de eventos adversos aos medicamentos (EAM) na unidade de emergência referenciada pediátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP**. 2013. 95 f. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, São Paulo, 2013.

CARVALHO, J. M.; MAGARINOS-TORRES, R.; OSÓRIO-DE-CASTRO, C. G. S. Estudos de utilização de medicamentos em hospitais brasileiros: uma revisão bibliográfica. **Rev. Bras. Farm**, v. 88, n. 2, p. 77-82, 2007.

CARVALHO, M. F. *et al.* Utilization of medicines by the Brazilian population, 2003. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, p. S100-S108, 2005.

CARVALHO, R. E. F. L. *et al.* Prevalência de interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva no Brasil. **Órgão Oficial de Divulgação Científica da Escola Paulista de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo**, v. 26, n. 2, p. 150-157, 2013.

CASTEL-BRANCO, M.; FIGUEIREDO, I. V. Prós e Contras da Contracepção Hormonal. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 3, n. 2, p. 113-123, 2014.

CASTRO, A. L. F. M.; AHLERT, E. R.; FÁTIMA COLET, C. Avaliação do risco de reações adversas causados por excipientes em formulações de anticoncepcionais. **Revista Contexto & Saúde**, v. 10, n. 19, p. 146-149, 2013.

CAVALCANTE, I. *et al.* Medicamento na Mídia Brasileira. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 11, n. 1, p. 14, 2014.

CAZACU, I. *et al.* Preventability of adverse effects of analgesics: analysis of spontaneous reports. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 5, p. 625-629, 2015.

CECCATO, M. D. G. B. *et al.* Compreensão de informações relativas ao tratamento anti-retroviral entre indivíduos infectados pelo HIV. **Cad. Saúde Pública**, v. 20, n. 5, p. 1388-1397, 2004.

CHEADE, M. D. F. M. *et al.* Caracterização da tuberculose em portadores de HIV/AIDS em um serviço de referência de Mato Grosso do Sul. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 42, n. 2, p. 119-125, 2009.

CIPOLLE, R. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. Um novo exercício profissional. In: CIPOLLE, R. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. **O exercício do cuidado farmacêutico**. Tradução de Denise Borges Bittar. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2006. 396 p.

CLINCO, S. D. O. **Participação do usuário no seu cuidado: realidade ou ficção?**. 2013. 93 f. Tese (Doutorado) - Escola de Administração de Empresas de São Paulo da Fundação Getúlio Vargas, São Paulo, 2013.

CFF. Conselho Federal de Farmácia. Farmácias uma abordagem Sanitária. 2014. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/noticia.php?id=1628>>. Acesso em: 04/07/16.

COSTA, K. S. *et al.* Utilização de medicamentos e fatores associados: um estudo de base populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 4, p. 649-658, 2011.

COSTA, K. S. *et al.* Obtaining drugs for hypertension and diabetes through the Brazilian People's Pharmacy Program: results of the National Health Survey, 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 1, p. 33-44, 2016.

COUTO, B. E.; ALBUQUERQUE, I. L.; MEDEIROS, S. M. A. Uso abusivo de medicamentos por idosos em comunidade de Fortaleza-Ceará. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 20, n. 1, p. 12-16, 2007.

DAL PIZZOL, T. D. S. *et al.* Uso não-médico de medicamentos psicoativos entre escolares do ensino fundamental e médio no Sul do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n. 1, p. 109-115, 2006.

DANTAS, J. B. Publicidade e Medicamentos: um mundo de imagens e promessas. **Interação em Psicologia**, v. 14, n. 1, p. 131-138, 2010.

DEBESA, F. G. *et al.* Principales resultados del sistema cubano de farmacovigilancia em el año 2000. **Revista Cubana de Medicina General Integral**, v. 19, n. 4, p. 0-0, 2003.

DELAFUENTE, J. C. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. **Criticalreviews in oncology/hematology**, v. 48, n. 2, p. 133-143, 2003.

DELLAMORA, E. C. L.; MATOS, G. C. Perspectivas e importância da investigação sobre o uso de medicamentos no cenário brasileiro. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo**, v. 4, n. 2, p. 4-5, 2013.

DHS. Demographic and Health Surveys. Macro International Inc. Sampling Manual. Maryland; 1996. Recuperado de: http://dhsprogram.com/pubs/pdf/AISM5/DHS_III_Sampling_Manual.pdf.

DOMINGOS, J. L. *et al.* Medicamentos em Crianças. In: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Renome 2010. 2 ed. Brasília, DF, Ministério da Saúde, 2010, p. 30-40.

DOMINGUES, P. H. F. *et al.* Prevalence of self-medication in the adult population of Brazil: a systematic review. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, p. 21-28, 2015.

DRESCH, C. A. Farmacovigilância e a atenção primária à saúde: diálogo possível e necessário. **Revista APS**, v. 9, n. 1, p. 73-82, 2006.

DUARTE, H. H. S. *et al.* Utilização de métodos contraceptivos por adolescentes do sexo feminino da Comunidade Restinga e Extremo Sul. **Rev. Paul. Pediatr.**, v. 29, n. 4, p.572-576, 2011.

DU, Y.; KNOPF, H. Self-medication among children and adolescents in Germany: results of the National Health Survey for Children and Adolescents (KiGGS). **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 4, p. 599-608, 2009.

EICKHOFF, C. *et al.* Nature and frequency of drug-related problems in self-medication (over-the-counter drugs) in daily community pharmacy practice in Germany. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**. v. 21, n. 3, p. 254-260, 2012.

ELMESCANY, A. C. O.; REIS, E. C. S.; NÉCO, C. M. D. S. M. Risco cardiovascular: perfil epidemiológico dos cadastrados na Estratégia Saúde da Família Belém-PA. **Anais do CBMFC**, n. 12, p. 1388, 2013.

EV, L. S.; GUIMARÃES, A.G.; CASTRO, V.S. Avaliação das Prescrições Dispensadas em uma Unidade Básica. **Lat. Am. J. Pharm**, v. 27, n. 4, p. 543-547, 2008.

FARINA, S. S.; ROMANO-LIEBER, N. S. Atenção Farmacêutica em Farmácias e Drogarias: existe um processo de mudança?.**Saúde e sociedade**, v. 18, n. 1, p. 7-18, 2009.

FERNANDES, W. S.; CEMBRANELLI, J. C. Automedicação e o uso irracional de medicamentos: o papel do profissional farmacêutico no combate a essas práticas. **Revista Univap**, v. 21, n. 37, p. 5-12, 2015.

FERRARI, D. N. Efeitos do uso de contraceptivos hormonais em mulheres. 2015. Disponível em: <<http://www.repositorio.uniceub.br/bitstream/235/6858/1/21230366.pdf>>. Acesso em: 09/03/2016.

FERREIRA, A. L. *et al.* A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 1, p. 82-87, 2012.

FERREIRA, R. A.; BARRETO, S. M.; GIATTI, L. Hipertensão arterial referida e utilização de medicamentos de uso contínuo no Brasil: um estudo de base populacional. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 4, p. 815-826, 2014.

FIGUEIREDO, P.M. *et al.* Reações adversas a medicamentos. **Revista Fármacos e Medicamentos**, São Paulo, v.34, n. 6, 2006.

FILHO, J. M. C.; MARCOPITO, L. F.; CASTELO, A. Perfil de utilização de medicamentos por idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. **Revista Saúde Pública**, v. 38, n. 4, p. 557-64, 2004.

FLORES, L.M.; MENGUE, S. S. Uso de medicamentos por idosos em região do sul do Brasil. **Revista Saúde Pública**, v. 39, n. 6, p. 925-929, 2005.

FONTELES, M. M. F. *et al.* Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil. **Rev. Psiquiatr. Clín. (São Paulo)**, v. 36, n. 4, p. 130-137, 2009.

FORSTER, A. J. *et al.* Adverse drug events occurring following hospital discharge. **J. Gen. Intern. Med.**, v. 20, p.317-323, 2005.

FRANCELINO, E. V. **Centro de Farmacovigilância do Ceará: análise do perfil de reação adversa a medicamento e queixa técnica**. 136 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2007.

FRIED, T. R. *et al.* Health Outcomes Associated with Polypharmacy in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 62, n. 12, p. 2261-2272, 2014.

FRIES, A. T.; PEREIRA, D. C.; BATTISTI, V. Farmacovigilância: uma abordagem regulatória. **Revista Contexto & Saúde**, v. 12, n. 22, p. 41-49, 2012.

GALATO, D.; SILVA, E. S. D.; TIBURCIO, L. D. S. Estudo de utilização de medicamentos em idosos residentes em uma cidade do sul de Santa Catarina (Brasil): um olhar sobre a polimedicação. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v. 15, n. 6, p. 2899-905, 2010.

GALVÃO *et al.* Medication use in adults living in Brasília, Brazil: a cross-sectional, population-based study. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 23, n. 5, p. 507-14, 2014.

GANDHI, T. K. *et al.* Adverse drug events in ambulatory care. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, p.1556-64, 2003.

GARCIA MILIAN, A. J. *et al.* Consumo de medicamentos referidos por lapoblación adulta de Cuba, año 2007. **Rev. Cubana Med. Gen. Integr.**, Ciudad de La Habana, v. 25, n. 4, p. 5-16,2009.

GIMENES, F. R. *et al.* Administração de medicamentos, em vias diferentes das prescritas, relacionada à prescrição médica. **Rev Latino-Am Enfermagem**, v. 19, n. 1, p. 7, 2011.

GOES, F. C. S. **Análise do perfil de aquisição domiciliar de medicamentos no Brasil a partir dos dados da pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009**. 126 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

GOMES, H. O.; CALDAS, C. P. Uso inapropriado de medicamentos pelo idoso: polifarmácia e seus efeitos. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 7, n. 1, 2008.

GONÇALVES, K. A. M. *et al.* A população idosa no Brasil: caracterização do uso de medicamentos. **Fasem Ciências**, v. 4, n. 2, p. 67-76, 2014.

GORZONI, M. L.; FABBRI, R. M. A.; PIRES, S. L. Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 4, p. 442-446, 2012.

GOULART, L. S. *et al.* Consumo de medicamentos por idosos de uma Unidade Básica de Saúde de Rondonópolis/MT. **Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento**, v. 19, n. 1, 2014.

GONZÁLEZ, J. C.; ARANGO, V. E.; EINARSON, T. R. Contribution of Latin America to pharmacovigilance. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 40, n. 7-8, p. 1394-1398, 2006.

GUIMARÃES, J. M. N.; FARINATTI, P. T. V. Análise descritiva de variáveis teoricamente associadas ao risco de quedas em mulheres idosas. **Rev Bras Med Esporte**, v. 11, n. 5, p. 299-305, 2005.

GURWITZ, J. H.; AVORN, J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. **Annals of Internal Medicine**, v. 114, n. 11, p. 956-966, 1991.

HERDEIRO, M. T. *et al.* The portuguese pharmaco vigilance system. **Acta Médica Portuguesa**, v. 25, n. 4, p. 241-249, 2012.

HINCAPIÉ-GARCÍA, J. A. *et al.* Causas de abandono, cambio o fallo terapéutico de la anticoncepción hormonal em mujeres universitarias. **Revista CES Medicina**. v. 27, n. 2, 2013.

IMS HEALTH (2013). The Global Use of Medicines: Outlook through 2017. The Global Use of Medicines: Outlook through 2017 (p. 42). Estados Unidos. Disponível em :<<http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1501906.pdf>>. Acesso em: 19/02/2016.

ISHITANI, L. H. *et al.* Desigualdade social e mortalidade precoce por doenças cardiovasculares no Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 40, n. 4, p. 684-691, 2006.

JIMÉNEZ LÓPEZ, G *et al.* Comportamiento de lasreacciones adversas a los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos notificadas por el Sistema Cubano de Farmacovigilanciaenel 2001. **Revista Cubana de Farmacia**, v. 37, n. 3, p. 1, 2003.

JIMENEZ LOPEZ, G. *et al.* El Sistema Cubano de Farmacovigilancia: seis años de experiencia em la detección de efectos adversos. **Revista Cubana Farm.** Ciudad de la Habana, v. 40, n. 1, 2006.

JOHNSON, C. L.; HUTCHINSON, J. A. Pharmacovigilance in Europe. **Transplantation**, v. 99, n. 8, p. 1542-1543, 2015.

JOSE, J.; CHONG, D.; LYNN T. S.; JYE, G. E.; JIMMY, B. A survey on the knowledge, beliefs and behaviour of a general adult population in Malaysia with respect to the adverse effects of medicines. **International Journal of Pharmacy Practice**, v. 19, n. 4, p. 246-252, 2011.

JIFE. Junta Internacional de Fiscalização a Entorpecentes. International Narcotics Control Board. 2013 (p. 33). Disponível em: <https://www.unodc.org/documents/lpo-brazil/Topics_drugs/INCB/2014/AR_2013_E.pdf>. Acesso em: 22/02/2015.

KALARI, S. P. *et al.* Pharmacy student perceptions of adverse event reporting. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 75, n. 7, p. 131, 2011.

KAWANO, D. F. *et al.* Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v. 42, n. 4, 2006.

KIYOTANI, B. P.; MASTROIANNI, P. C. **Análise do comportamento de compra de medicamentos isentos de prescrição e da automedicação**. 2014. 62. f. Trabalho de Monografia (Conclusão de Curso) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2014.

KOHN, L. T.; CORRIGAN, J. M.; DONALDSON, M. S. To err is human: building a safer health system. Washington (DC): Institute of Medicine; 2000.

KONGKAEW, C.; NOYCE, P. R.; ASHCROFF, D. M. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 42, n. 7/8, p. 1017-1025, 2008.

KOPITTKKE, L.; STEFFENS, A.; STEIN, A. T. Identificação de eventos adversos a medicamentos em pacientes idosos atendidos na Unidade de Saúde Parque dos Maias do Serviço de Saúde Comunitária do Grupo Hospitalar Conceição. **Tempus Actas de Saúde Coletiva**, v. 4, n. 3, p. 73-82, 2010.

LAM, C. L. K *et al.* Self-medication among Hong Kong Chinese. **Social Science & Medicine**, v. 39, n. 12, p. 1641-1647, 1994.

LARRODÉ, I.; REAL, J. M.; GARCÉS, C.; ALONSO, Y.; POVAR, J.; ABAD-SAZATORNIL, M. R. Drug poisoning: a reason for care in a hospital emergencies unit. **European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice**, v. 19, n. 2, p. 119-120, 2012.

LEÃO, D. F. L.; MOURA, C. S.; MEDEIROS, D. S. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v. 19, n. 1, p. 311-318, 2014.

LEENDERTSE, A. J. *et al.* Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 17, p. 1890-1896, 2008.

LEITE, S. N.; VIEIRA, M.; VEBER, A. P. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v. 13, n. supl, p. 793-802, 2008.

LEONE, R. *et al.* Effect of pharmacist involvement on patient reporting of adverse drug reactions: first Italian study. **Drug Safety**, v. 36, n. 4, p. 267-276, 2013.

LESSA, M. A.; BOCHNER, R. Análise das internações hospitalares de crianças menores de um ano relacionadas a intoxicações e efeitos adversos de medicamentos no Brasil. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 11, n. 4, p. 660-674, 2008.

LIMA-COSTA M. F.; FILHO A. I. L.; MATOS D. L. Tendências nas condições de saúde e uso de serviços de saúde entre idosos brasileiros: um estudo baseado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (1998, 2003). **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 10, p. 2467-2478, 2007.

LIMA, P. F. *et al.* Queixas técnicas e eventos adversos a medicamentos notificados em um hospital sentinela do interior de São Paulo, 2009-2010. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 22, n. 4, p. 679-686, 2013.

LIRA, L. S. S. P. *et al.* Uso abusivo e dependência de drogas lícitas: uma visão bioética. **Revista Bioética**, v. 20, n. 2, 2012.

LOBO, L.B. **Polifarmácia entre os idosos de dourados, mato grosso do sul: um estudo de base populacional**. 2015. 75 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados, Mato Grosso do Sul. 2015.

LÓPEZ, J. J.; DENNIS, R.; MOSCOSO, S. M. Estudio sobre la automedicación en una localidad de Bogotá. **Rev. Salud Pública**, v. 11, n. 3, p. 432-42, 2009.

LOYOLA FILHO A. I. *et al.* Prevalência e fatores associados à automedicação: resultados do projeto Bambuí. **Rev. Saúde Pública**, v. 36, n. 1, p. 55-62, 2002.

MACHADO-ALBA, J. E. *et al.* Adverse drug reactions in Colombian patients, 2007-2013: Analysis of population databases. **Biomédica**, Bogotá, v. 36, n. 1, p. 59-66, 2016.

MACHADO-ALBA, J. E. *et al.* Social, cultural and economic factors associated with self-medication. **Biomédica**, v. 34, n. 4, p. 580-588, 2014.

MAGALDI, L.; ROCAFULL, J. Farmacovigilancia y hábitos de consumo de medicamentos em los estudiantes de la Escuela de Enfermería de la Universidad Central de Venezuela. **Rev. Fac. Med. (Caracas)**, v. 27, n. 1, p. 74-78, 2004.

MAGALHÃES, S. M. S.; CARVALHO, W. S. Reações adversas a medicamentos. **In: Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu**, 2001; p. 125-146.

MALAMAN, K. R. *et al.* Perfil das intoxicações medicamentosas, no Brasil. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 21, n. 7/8, p. 9-15, 2013.

MALTA, D. C. Doenças crônicas não transmissíveis, um grande desafio da sociedade contemporânea. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 4, 2014.

- MALTA, D. C., LEAL, M. C., COSTA, M.F.L.; MORAIS-NETO, O.L. Inquéritos Nacionais de Saúde: experiência acumulada e proposta para o inquérito de saúde brasileiro. **Rev. Bras. Epidemiol.** v. 11, supl. 1, p. 159-167, 2008 .
- MARIN, M. J. S. *et al.* Caracterização do uso de medicamentos entre idosos de uma unidade do Programa Saúde da Família. Use of medicines by the elderly in a Family Health Program unit in Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 24, n. 7, p. 1545-1555, 2008.
- MARIN, N. *et al.* Assistência farmacêutica para gerentes municipais. In: **Assistência farmacêutica para gerentes municipais**. Organização Pan-Americana da Saúde, Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003.
- MARQUES, J. *et al.* A survey of spontaneous reporting of adverse drug reactions in 10 years of activity in a pharmacovigilance centre in Portugal. **International Journal of Pharmacy Practice**, v. 22, n. 4, p. 275-282, 2014.
- MARQUES, L. F. G.; ROMANO-LIEBER, N. S. Estratégias para a segurança do paciente no processo de uso de medicamentos após alta hospitalar. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, n. 2, 2014.
- MARQUES, S. M.; BARROS, K. V. G. Farmacovigilância no Brasil: histórico e avanços. 8ª Mostra de Produção Científica da *Lato Sensu* da PUC Goiás. 2013. Disponível em: <<http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/8mostra/Artigos/SAUDE%20E%20BIOLOGICAS/Farmacovigil%C3%A2ncia%20no%20Brasil%20hist%C3%B3rico%20e%20avan%C3%A7os.pdf>>. Acesso em: 13/08/2015.
- MATOS, C.; VAN HUNSEL, F.; JOAQUIM, J. Are consumers ready to take part in the Pharmacovigilance System? a Portuguese preliminary study concerning ADR reporting. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 7, p. 883-890, 2015.
- MASTROIANNI, P. C. *et al.* Contribuição do uso de medicamentos para a admissão hospitalar. **Braz. J. Pharm. Sci.**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 163-170, 2009.
- MASTROIANNI, P. C. *et al.* Estoque doméstico e uso de medicamentos em uma população cadastrada na estratégia saúde da família no Brasil. **Rev. Panam. Salud Publica**, v.29, n. 5, p. 358-64,2011.
- MEDEIROS, T. S.; ARRUDA, I. K. G. Epidemiologia do uso de medicamentos entre idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v. 47, n. 4, p. 759-768, 2013.
- MEDEIROS-SOUZA, P. *et al.* Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 6, p. 1049-1053, 2007.
- MELGAÇO, T. B. *et al.* Polifarmácia e ocorrências de possíveis interações medicamentosas. **Rev. Paraense Med.** v. 25, n. 1, 2011.
- MELO, D.O.; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS, S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 4, 2006.

MENDES, A. E.; MAGALHÃES, F. L. G. M.; FRANDOLOSO, G. A.; PACHALY, M. A.; CARVALHO, M. Erros de medicação: uma abordagem para os clínicos. **Revista Médica da UFPR**, v. 1, n. 4, p. 169-171, 2014.

MENDES, C. M. M. **Perfil de automedicação em duas populações do município de Teresina**.2010.104 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.

MENDES, M. C. *et al.* História da farmacovigilância no Brasil. **Rev Bras Farm**, v. 89, p. 246-251, 2008.

MENDES, W.*et al.* Revisão dos estudos de avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospitais. **Rev. Bras. Epidemiol.** v. 8, n. 4, p. 393-406, 2005.

MENDES, W. *et al.* The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. **Int. Qual in Health Care.** v. 21, n. 4, p. 279-284, 2009.

MENDONÇA, M. J. C. D.; MOTTA, R. S. D. Saúde e saneamento no Brasil. 2005. Disponível em: <http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/2079/1/TD_1081.pdf>. Acesso em: 26 de agosto de 2015.

MENON, S. Z. *et al.* Reações adversas a medicamentos (RAMs). **Saúde em Revista, Piracicaba**, v. 7, n. 16, p. 71-79, 2005.

MIGUEL, A. *et al.* Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 21, n. 11, p. 1139-1154, 2012.

Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Rio de Janeiro: IBGE; 1986.

Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Rio de Janeiro: IBGE; 1998.

Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Rio de Janeiro: IBGE; 2003.

Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Rio de Janeiro: IBGE; 2008.

MJÖRNDAL, T. *et al.* Reações adversas a medicamentos como causa de internações em um departamento de medicina interna. **Pharmacoepidemiol Drogas FAE**, v. 11, n. 1, p. 65-72, 2002.

MOCHEL, E. G. Avaliação do tratamento e controle da hipertensão arterial sistêmica em pacientes da rede pública em São Luis (MA). **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 31, n. 1, p. 90, 2014.

MODESTO, A. C. F. **Reações adversas a medicamentos e a farmacovigilância: conhecimentos e condutas de profissionais de saúde de um hospital da rede sentinela**. 2014. 116 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás. Faculdade de Medicina, 2014.

MOLINA RÚA, O. L. **Optimizacióndel programa de farmacoseguridad a partir de medicamentos que evidencian alta incidencia de resultados negativos a lamedicación**. 2015. 97 f. Dissertação (Mestrado) - Facultad de Ciencias Farmacêuticas y Alimentarias Medellín, Universidad de Antioquia, 2015.

MONTEIRO, E. O. Farmacovigilância: por que devo relatar uma reação adversa a drogas?. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 65, p. 6-13, 2008.

MORAES, C. G. *et al.* Utilização de medicamentos entre crianças de zero a seis anos: um estudo de base populacional no sul do Brasil. **Cien. Saude Coletiva**, v. 18, n. 12, p. 3583-3593, 2013.

MOTA, D. M. Investigação em farmacoepidemiologia de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil. **Rev. Bras. Epidemiol**, v. 14, n. 4, p. 565-579, 2011.

MOTA, D. M. *et al.* Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 17, n. 1, p. 61-70, 2012.

MUSIAL, D. C.; DUTRA, J. S.; BECKER, T. C. A. A automedicação entre os brasileiros. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 2, n. 2, p. 5-8, 2007.

NALOTO, D. C. C. *et al.* Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v. 21, n. 4, p. 1267-1276, 2016.

NASCIMENTO, Y. A. *et al.* Drug-related problems observed in a pharmaceutical care service, Belo Horizonte, Brazil. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 45, n. 2, p. 321-330, 2009.

NCCMERP. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Definition about medication erros, 2015. Disponível em: <<http://www.nccmerp.org/about-medication-errors>>. Acesso em: 24/02/2015.

NAVES, J. O. S. **Orientação farmacêutica para DST nas farmácias do DF: um estudo de intervenção**. 2006. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2006.

NAVES, J. O. S. *et al.* Automedicação: uma abordagem qualitativa de suas motivações. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. Sup11, p. 1751-1762, 2010.

NEGREIROS, R. L. **Agravos provocados por medicamentos em crianças até 12 anos de idade, no Estado do Rio de Janeiro, entre os anos 2000 e 2001**. 2006. 61 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Fluminense. Niterói, Rio de Janeiro, 2006.

NÉRI, E. D. R. *et al.* Erros na área da saúde: culpado ou inocente. **Infarma**, v. 18, n. 3/4, p. 5-8, 2006.

NEVES, S. J. F. *et al.* Epidemiologia do uso de medicamentos entre idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 4, p. 759-768, 2013.

NOBLAT, A. C. B. *et al.* Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 1, p. 42-45, 2011.

NUNES, L. C. C. *et al.* Avaliação das notificações de eventos Adversos a medicamentos de um hospital de Picos-Piauí. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde. São Paulo**, v. 3, n. 3, p. 18-22, 2012.

NUNES, P. H. C. *et al.* Intervenção farmacêutica e prevenção de eventos adversos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 4, p. 691-699, 2008.

OLIVEIRA, A. L. L. R. **Saneamento básico é saúde: uma análise dos dados do Sistema de Informação da Atenção Básica da Estratégia Saúde da Família Francisco Brasileiro em Campina Grande-PB**. 2012. 28f. Trabalho de Monografia (Conclusão de Curso) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2012a.

OLIVEIRA, D. H.; SUCHARA, E. A. Intoxicações medicamentosas em hospital público de Barra do Garças-MT, no período de 2006 a 2009. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 13, n. 1, p. 55-59, 2014.

OLIVEIRA, E. A.; LABRA, M. E.; BERMUDEZ, J. A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral Public production of medicines in Brazil: an overview. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n. 11, p. 2379-2389, 2006.

OLIVEIRA, J. R. D. *et al.* Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 4, p. 671-678, 2013.

OLIVEIRA, K. R.; MUNARETTO, P. Uso racional de antibióticos: responsabilidade de prescritores, usuários e dispensadores. **Revista Contexto & Saúde**, v. 10, n. 18, p. 43-51, 2013.

OLIVEIRA, M. J. I.; SANTO, E. E. A relação entre os determinantes sociais da saúde e a questão social. **Caderno Saúde e Desenvolvimento**, v. 2, n. 2, p. 07-24, 2013, 10 p.

OLIVEIRA, O. V. F. D. **Atenção Farmacêutica no município de Queimadas-PB um estudo piloto, parte I**. 2012. 25f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2012b.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS. **Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales.** Genebra: OMS, 2002 (p.1). Disponível em:<<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>>. Acesso em: 07/03/2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. **A importância da Farmacovigilância. Monitorização da Segurança dos Medicamentos.** Organização Mundial da Saúde – Brasília: OPAS/OMS, 2005. Disponível em:<<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>>. Acesso em: 20/04/2016.

PACHECO, B. L. P. **Histórico da legislação sanitária em Farmacovigilância.** 2014. 72 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2014.

PAGOTTO, V.; BACHION, M. M.; SILVEIRA, E. A. Autoavaliação da saúde por idosos brasileiros: revisão sistemática da literatura. **Rev. Panam. Salud Pública**, v. 33, n. 4, p. 302-310, 2013.

PALAIAN, S.; IBRAHIM, M. IM; MISHRA, P. Pattern of adverse drug reactions reported by the community pharmacists in Nepal. **Pharmacy practice**, v. 8, n. 3, p. 201-207, 2010.

PANIZ, V. M. V. *et al.* Acesso a medicamentos de uso contínuo em adultos e idosos nas regiões Sul e Nordeste do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 24, n. 2, p. 267-280, 2008.

PANIZ, V. M. V.; FASSA, A. G.; SILVA, M. C. Conhecimento sobre anticoncepcionais em uma população de 15 anos ou mais de uma cidade do Sul do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.21, n. 6, p.1747-1760, 2005.

PARRETTA, E. *et al.* Improvement of patient adverse drug reaction reporting through a community pharmacist-based intervention in the Campania region of Italy. **Expert opinion on drug safety**, v. 13, n. sup1, p. 21-29, 2014.

PATEL, P.; ZED, P. J. Drug-Related Visits to the Emergency Department: How Big Is the Problem?. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 22, n. 7, p. 915-923, 2002.

PAULA, C. D. S. *et al.* Uso off label de medicamentos em crianças e adolescentes. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 2, p. 217-223, 2011.

PELICIONI, A. F. **Padrão de consumo de medicamentos em duas áreas da Região Metropolitana de São Paulo, 2001-2002.** 2005. 112 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Epidemiologia. Universidade de São Paulo, 2005.

PEPE, V.L.E.; CASTRO, C.G.S.O. A interação entre prescritores, dispensadores e pacientes: informação compartilhada como possível benefício terapêutico. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.16, n.3, p.815-822, 2000.

- PERDIZES, O. G. *et al.* Uso de medicamentos em crianças de creche na cidade de santos. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 12, n. 28, p. 5-14, 2015.
- PEREIRA, D. N. **Frequência da automedicação em farmácias comunitárias**. 2009. 92 f. Trabalho de Conclusão de curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Fernando Pessoa, Faculdade Ciências da Saúde, Porto, 2009.
- PEREIRA, F. S. V. T. *et al.* Self-medication in children and adolescents. **Jornal de pediatria**, v. 83, n. 5, p. 453-458, 2007.
- PEREIRA, I. M. T. B.; PENTEADO, R. Z.; MARCELO, V.C. Promoção da saúde e educação em saúde: uma parceria saudável. **Rev. Mundo Saúde**, São Paulo, v.24, n.1, p.39-43, 2000.
- PEREIRA, J. G. **Reações adversas a medicamentos**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS. Formulário Terapêutico Nacional 2010. Rename 2010. 2º Edição. Brasília, DF, Ministério da Saúde, 2010, 51p.
- PEREIRA, J. R. *et al.* **Riscos da automedicação: tratando o problema com conhecimento**. Universidade da Região de Joinville, Joinville, SC: UNIVILLE, 2008. (Relatório de Projeto de Extensão). Disponível em:<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/premio_medica/pdfs/trabalhos/mencoes/januarια_ramos_trabalho_completo.pdf>. Acesso em: 09/05/2016.
- PEREIRA, L. R. L.; FREITAS, O. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 44, n. 4, 2008.
- PEREIRA, N. C.; LUIZA, V. L.; CRUZ, M. M.; Serviços farmacêuticos na atenção primária no município do Rio de Janeiro: um estudo de avaliabilidade. **Saúde Debate**, v. 39, n. 105, p. 451-468, 2015.
- PEREIRA, P. A. C. F. **O uso off-label de medicamentos: as fronteiras entre evidência, inovação e regulação**. 2014. 122 f. Dissertação (Mestrado). Universidade de Lisboa. 2014.
- PFAFFENBACH, G.; CARVALHO, O.; BERGSTEN-MENDES, G. U. N. Drug adverse reactions leading to hospital admission. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 48, n. 3, p. 237-241, 2002.
- PFAFFENBACH, G.; TOURINHO, F. S. V.; BUCARETCHI, F. Self-medication among children and adolescents. **Current Drug Safety**, v. 5, n. 4, p. 324-328, 2010.
- PINHEIRO, R. S. *et al.* Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.7, n.4, p.687-707, 2002.
- PINTOR-MÁRMOL, A. *et al.* Terms used in patient safety related to medication: a literature review. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 21, n. 8, p. 799-809, 2012.

- PIOLA, J. C.; AITA, A.; EVANGELISTA, M. Datos estadísticos de reacciones adversas a medicamentos en Rosario. Servicio de Toxicología Del Sanatorio de Niños (Sertox). Rosario. Argentina. **Revista Méd. Rosário**, v. 69, p. 6-11, 2003.
- PIRMOHAMED, M. *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. **Bmj**, v. 329, n. 7456, p. 15-19, 2004.
- PIRMOHAMED, M.; PARK, B. K. Adverse drug reactions: back to the future. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 55, p. 486-492, 2003.
- PNAUM. Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil. 2014. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/pnaum/projeto-1/arquivos/pnaum-primeiros-resultados>>. Acesso em: 26/05/16.
- PNAUM. Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil. Questionários, 2014. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/pnaum/documentos/questionarios-1>>. Acesso em: 20/05/16.
- POLITI, R. Desigualdade na utilização de serviços de saúde entre adultos: uma análise dos fatores de concentração da demanda. **Economia Aplicada**, v. 18, n. 1, p. 117-137, 2014.
- PROVIN, M. P. *et al.* Atenção Farmacêutica em Goiânia: inserção do farmacêutico na Estratégia Saúde da Família. **Saúde e Sociedade**, v. 19, n. 3, p. 717-724, 2010.
- REIS, A. M. M. **Fatores associados às interações medicamentosas potenciais e aos eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva**. 2009. 194 f. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo, São Paulo. 2009.
- REIS, C. T.; MARTINS, M.; LAGUARDIA, J. A segurança do paciente como dimensão da qualidade do cuidado de saúde: um olhar sobre a literatura. **Cienc. Saúde Coletiva**, v. 18, n. 7, p. 2029-36, 2013.
- RENAME- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais/MS. 2008. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/renome/renome_2008_6ed.pdf>. Acesso em: 26/05/16.
- RENOVATO, R. D. O uso de medicamentos no Brasil: uma revisão crítica. **Rev. Bras. Farm.**, v. 89, n. 1, p. 64-69, 2008.
- RIBAS, M. J. Eventos adversos em Cuidados. **Rev. Port. Clin. Geral**, v. 26, p. 585-589, 2010.
- RIBAS, C.; OLIVEIRA, K. R. Perfil dos medicamentos prescritos para idosos em uma Unidade Básica de Saúde do município de Ijuí-RS. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol**, v. 17, n. 1, p. 99-114, 2014.
- RIBEIRO, A. Q. *et al.* Inquérito sobre uso de medicamentos por idosos aposentados, Belo Horizonte, MG. **Rev. Saúde Pública**. v. 42, n. 4, p. 724-732, 2008.

RISSATO, M. A. R. *et al.* Terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 9, p. 1965-1975, 2008.

ROCHA, A. L. R. **Uso racional de medicamentos**. 2014. 50. f. Monografia (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

ROCHA, P. R.; DAVID, H. M. S. L. Determinação ou Determinantes? Uma discussão com base na Teoria da Produção Social da Saúde. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 49, n. 1, p. 129-135, 2015.

RODRIGUES, A. F. R. **Cuidados farmacêuticos no doente crónico complexo**. 2015. 97 f. Dissertação (Mestrado) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Lisboa, Portugal, 2015.

ROMANO-LIEBER, N. S. **Eventos adversos a medicamentos em crianças demandando atendimento na emergência hospitalar**. 2009. 118 f. Tese (Doutorado) - Departamento de Epidemiologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

ROQUE, K. E.; MELO, E. C. P. Tempo de internação e a ocorrência de eventos adversos a medicamentos: uma questão da enfermagem. **Esc. Anna Nery Rev. Enferm.**, v. 15, n. 3, p. 595-601, 2011.

ROQUE, K. E.; MELO, E. C. P. Avaliação dos eventos adversos a medicamentos no contexto hospitalar. **Esc. Anna Nery Rev. Enferm.**, v. 16, n. 1, p. 121-127, 2012.

ROSA, M. B.; PERINI, E. Erros de medicação: quem foi. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 49, n. 3, p. 335-341, 2003, 336 p.

ROZENBERG, R. *et al.* Contraceptive practices of Brazilian adolescents: social vulnerability in question. **Ciênc. saúde coletiva**, v.18, n. 12, p.3645-3652, 2013.

ROZENFELD, S. Prevalência, fatores associados e mau uso de medicamentos entre idosos: uma revisão. **Cad. Saude Pública**. v. 19, n. 3, p. 717-24, 2003.

ROZENFELD S. *et al.* Efeitos adversos a medicamentos em hospital público: estudo piloto. **Rev. Saúde Pública**, v. 43, n. 5, p. 887-90, 2009.

ROZENFELD, S.; GIORDANI, F.; COELHO, S. Eventos adversos a medicamentos em hospital terciário: estudo piloto com rastreadores. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 6, p. 1102-1111, 2013.

SALES, A. S. **Estudo de base populacional sobre o uso de medicamentos em idosos residentes em comunidade**. 2014. f. 92. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié. 2014.

SALVO, F. *et al.* Attitudes and opinion about adverse drug events of women living in a city of south Italy. **Pharmacology**, v. 91, n. 3-4, p. 173-177, 2013.

SANS, S. *et al.* Prevalencia del consumo de medicamentos em La población adulta de Cataluña. **Gac. Sanit.**, Barcelona, v. 16, n. 2, p. 121-130, 2002.

SANTI, T. *et al.* Erro de medicação em um hospital universitário: percepção e fatores relacionados. **Enferm. Glob.**, v. 13, n. 35, p. 160-171, 2014.

SANTOS, D. B.; BARRETO, M. L.; COELHO, H. L. L. Utilização de medicamentos e fatores associados entre crianças residentes em áreas pobres. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 5, p. 768-778, 2009.

SANTOS, J. Consumo excessivo de medicamentos, um problema de saúde pública. 2012. Disponível em: <http://www.retsus.epsjv.fiocruz.br/upload/55/Retsus_55_EmRede02.pdf>. Acesso em: 20 de fevereiro de 2016.

SANTOS, P. N. M. *et al.* Automedicação infantil: motivação e conhecimento dos pais. **Revista Multitexto**, v. 3, n. 1, p. 65-72, 2015.

SANTOS, T. R. A. *et al.* Consumo de medicamentos por idosos, Goiânia, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 1, p. 94-103, 2013.

SCHMID, B.; BERNAL, R.; SILVA, N. N. Automedicação em adultos de baixa renda no município de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 6, p. 1039-1045, 2010.

SCHMIEDL, S. *et al.* Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multi-centre study. **Drug Safety**, v. 37, n. 4, p. 225-235, 2014.

SECOLI, S. R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 1, p. 136-140, 2010.

SECOLI, S. R.; LEBRÃO, M. L. Risco de eventos adversos e uso de medicamentos potencialmente interativos. **Saúde Coletiva**, v. 30, n. 6, p. 113-118, 2009.

SILVA, A. F.; SILVA, D. A. Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais mais dispensados em uma farmácia comercial do município de Itaocara, estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Acta Biomédica Brasiliensia**, v. 3, n. 2, p. 1-14, 2015.

SILVA, A. M. Q. *et al.* Reações adversas a medicamentos como causa de admissão em um hospital universitário de Belém-Pará. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo** v. 5, n. 2, p. 30-33, 2014.

SILVA, J. A. C. *et al.* Prevalência de automedicação e os fatores associados entre os usuários de um Centro de Saúde Universitário. **Rev. Bras. Clin. Med.**, v. 11, n. 1, p. 27-30, 2013.

SILVA, J. A. **Avaliação da importância dos diuréticos no controle da hipertensão arterial**. 2013. 57 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Fernando Pessoa, Portugal. 2013.

SILVA, M. V. S. *et al.* Consumo de medicamentos por estudantes adolescentes de Escola de Ensino Fundamental do município de Vitória. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 1, p. 99-104, 2009.

SILVA, R.; SCHMID, T. O. F.; SILVA, S. Polifarmácia em geriatria. **Revista da AMRIGS**, v. 56, n. 2, p. 164-174, 2012b.

SILVA, T. *et al.* Segurança da criança hospitalizada na UTI: compreendendo os eventos adversos sob a ótica do acompanhante. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 14, n. 2, p. 337-44, 2012a.

SILVA, V. L. M. Os determinantes sociais da saúde e o projeto Família Saudável: possibilidades e limites. **Vértices**, v. 13, n. 2, p. 61-78, 2011.

SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Casos registrados de intoxicação humana por agente toxico e faixa etária. Brasil, 2013. Disponível em: <http://sinitox.icict.fiocruz.br/sites/sinitox.icict.fiocruz.br/files//Tabela7_2013.pdf>. Acesso em 19/05/16.

SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Casos registrados de intoxicação humana por agente toxico e trimestre. Brasil, 2012. Disponível em <http://www.fiocruz.br/sinitox/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=8>. Acessado em 12/03/15.

SOUSA, M. F. L. **A influência da indústria farmacêutica na formação e na prática médica: percepção dos discentes e docentes da Faculdade de Medicina da Bahia**. 2014. 102 f. Trabalho de Monografia (Conclusão de Curso) - Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2014.

SOUSA, P.; UVA, A. S.; SERRANHEIRA, F. Investigação e inovação em segurança do doente. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**. Lisboa, V. Temático, n. 10, p. 89-95, 2010.

SOUZA, A. I. *et al.* Efetividade de três esquemas com sulfato ferroso para tratamento de anemia em gestantes. **Rev. Panam. Salud Publica/Pan Am J Public Health**. v. 15, n.5, 2004.

SOUZA, T. T. **Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos**. 2013.194 f. Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2013.

SOUZA, T. T. *et al.* Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 4, 2014.

TAVARES, E. O. *et al.* Fatores associados à intoxicação infantil. **Esc. Anna Nery**, v. 17, n. 1, 2013.

TORRES-RODRÍGUEZ, Y. P.; OCHOA-LEÓN, S. **Caracterización de eventos adversos e intoxicaciones reportadas por dipirona al programa distrital de farmacovigilancia Bogotá DC 2008-2012**. 2014. 64 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Bogotá, 2014.

TRAVASSOS, C. M. D. R., VIACAVAL, F.; LAGUARDIA, J. Os suplementos saúde na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) no Brasil. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 11, n. 1, p. 98-112,2008.

TRAVASSOS C.; VIACAVAL F. Utilização e financiamento de serviços de saúde:dez anos de informação das PNAD. **Ciência Saúde Coletiva.** v.16, n. 9, p. 3646-47, 2011.

UPPSALA MONITORING CENTRE (UMC). *Adverse Reaction Terminology*. Sweden: UCM/WHO, 1995.

VARALLO, F. R. **Internação hospitalar por Reação Adversa a Medicamento (RAM) em um hospital de ensino**. 2010. 96 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Campus de Araraquara, 2010.

VARALLO, F. R.; COSTA, M. A.; MASTROIANNI, P. C. Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 1, p. 79-85, 2013.

VARALLO, F. R.; GUIMARÃES, S. D. O. P.; ABJAUDE, S. A. R.; MASTROIANNI, C. P. Causas de subnotificação de eventos adversos a medicamentos por profissionais da saúde: revisão sistemática. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 48, n. 4, p. 739-747, 2014.

VARALLO, F. R.; MASTROIANNI, P. C. **Farmacovigilância: da teoria à prática**. São Paulo: Editora Unesp, 2013, p. 8-51.

VERAS, R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. **Rev. Saúde Pública**, v.43, n. 3, p. 548-54,2009.

VIANNA, L. A. C. Processo saúde-doença. **Curso de Especialização em Saúde da Família–UNA-SUS| UNIFESP**, 2011.

VIEIRA, F. S. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. **Ciência Saúde Coletiva**, v. 12, n. 1, p. 213-220, 2007.

VILHELMSSON, A. Consumer narratives in ADR reporting: an important aspect of public health? Experiences from reports to a Swedish consumer organization. **Frontiers in public health**, v. 3, 2015.

VIGITEL (2007). Vigitel Brasil 2007: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Brasília. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/vigilancia_risco_doencas_inquerito_telefonico_2007.pdf>. Acesso em: 08/05/2016.

VIGITEL (2015). Vigitel Brasil 2015: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Brasília. Disponível em:

<<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/25/vigitel-medicamentos-8out15-site-svs--1-.pdf>> Acesso em: 08/05/2016.

VITOR, R. S.; LOPES, C. P.; MENEZES, H. S.; KERKHOFF, C. E. Padrão de consumo de medicamentos sem prescrição médica na cidade de Porto Alegre, RS. **Ciência Saúde Coletiva**, v. 13, p. 737-743, 2008.

VOSGERAU S. Z. M. *et al.* Consumo de medicamentos entre adultos na área de abrangência de uma Unidade de Saúde da Família. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, 2011.

WANNMACHER, L. Paracetamol versus Dipirona: como mensurar o risco. **OPAS. Uso racional de medicamentos Temas Selecionados, Brasília**, v. 2, n. 5, p. 1-7, 2005, 5.p.

WONG, A. Os usos inadequados e os efeitos adversos de medicamentos na prática clínica. **J. Pediatr.**, v. 79, n. 5, p. 379-380, 2003.

WOOR, P. R. M.; ARGÜELLES, F. R. A. Eventos adversos a medicamentos enancianos atendidos enunservicio de medicina familiar em Nayarit, México. **Revista Cubana de Farmacia**, v. 41, n. 3, 2007.

WHO.WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The role of the pharmacist in self-care and self-medication. Report of the 4th WHO Consultive Group on the role of the pharmacist.** Netherlands: WHO; 1998. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip32e/whozip32e.pdf>>. Acesso em: 24/04/16.

WHO.WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products.**2002 (p. 7; 40). Disponível em: <<http://www.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e>>. Acesso em: 20/10/2014.

WHO.WORLD HEALTH ORGANIZATION Medicines: rational use of medicines. 2010. (p. 1) Disponível em: <http://www.wiredhealthresources.net/resources/NA/WHO-FS_MedicinesRationalUse.pdf>. Acesso em: 29/12/2014.

WHO.WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Conceptual framework for the international classification for patient safety.** 2009 (p. 15; 23; 104). Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf>. Acesso em: 15/05/16.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Enfermedades Cardiovasculares. Datos y cifras.** 2012. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>>. Acesso em: 07/03/2016.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.Norwegian Institute of Public Health. **Guidelines for ATC classification and DDD assignment.**16th edition. Oslo: WHO. 2013. Disponível em:<http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf>. Acesso em: 15/04/16.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Fast facts on Pharmacovigilance**. 2015. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/PV_fast_facts/en/>. Acesso em: 29/06/16.

YAMAMOTO, M. S.; PETERLINI, M. A. S.; BOHOMOL, E. Notificação espontânea de erros de medicação em hospital universitário pediátrico. **Acta Paul. Enferm.**, v. 24, n. 6, p. 766-71, 2011.

YU, Y. M. *et al.* Patterns of Adverse Drug Reactions in Different Age Groups: Analysis of Spontaneous Reports by Community Pharmacists. **PloS one**, v. 10, n. 7, p. 916, 2015.

ZARGARZADEH, A. H; EMANI M. H.; HOSSEINI, F. Drug-related hospital admissions in a generic pharmaceutical system. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 34, n. 5-6, p. 494-498, 2007.

ZOPF, Y.; RABE, C.; NEUBERT, A.; HAHN, E.G.; DORMANN, H. Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admissions. **Drug Safety**, v. 31, p. 789-798, 2008.

_____. CONSTITUIÇÃO da República Federativa do Brasil, 1998.

_____. Lei **9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências.

ANEXO

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA****PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: PESQUISA NACIONAL SOBRE ACESSO, UTILIZAÇÃO E PROMOÇÃO DO USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS NO BRASIL - PNAUM

Pesquisador: Sotero S Mengue

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18947013.6.0000.0008

Instituição Proponente: Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos

Patrocinador Principal: Ministério da Saúde

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 398.131

Data da Relatoria: 16/09/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de análise das respostas enviadas pelo pesquisador para as pendências apontadas no Parecer CONEP n. 350.756.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme o Parecer CONEP n. 350.756.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme o Parecer CONEP n. 350.756.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme o Parecer CONEP n. 350.756.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Quanto ao cronograma apresentado, o mesmo não está adequado, pois informa que o estudo já teve início (01/07/2013). Solicita-se esclarecimento e, caso necessário, adequação do cronograma

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 398.131

com relação à data de início do estudo, dado que o mesmo ainda se encontra em análise no sistema CONEP/CEP até a presente data.

RESPOSTA: O cronograma foi adaptado conforme segue. Esta alteração também foi realizada no respectivo campo da Plataforma. Vide arquivo intitulado "Documento de resposta às pendências (Adequacoes_PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CONEP_350756 ALTERADO).pdf".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Quanto à folha de rosto apresentada, as assinaturas do responsável pela instituição e do patrocinador são da mesma pessoa, o que não é aceitável. Visando isenção de conflito de interesse, caso o responsável pela instituição seja o patrocinador, é necessário que o termo de compromisso da instituição seja assinado pelo seu substituto legal. Solicita-se, portanto, o envio de nova Folha de Rosto adequadamente preenchida, assinada e datada. RESPOSTA: Foram realizadas as alterações solicitadas na folha de rosto. O arquivo alterado foi anexado à Plataforma em 11/09 (Folha de rosto ALTERADA.pdf).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

3. Quanto ao orçamento financeiro apresentado, no valor de R\$ 6.402.000,00, o mesmo não está adequado. Solicita-se que seja apresentado orçamento financeiro detalhado, que especifique todos os recursos, fontes e destinação, em especial os custos operacionais (recursos humanos e materiais), em especial o que seriam gastos com pessoa física e pessoa jurídica. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Todo o recurso do projeto é originário do Ministério da Saúde. Segue abaixo a planilha de orçamento detalhada, enviada para a Fundação que gerencia o recurso do projeto. Esta alteração no orçamento também foi realizada no respectivo campo da plataforma. Vide arquivo intitulado "Documento de resposta às pendências (Adequacoes_PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CONEP_350756 ALTERADO).pdf".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

4. Quanto ao documento intitulado PNAUM_Inq_Inquerito_Edicao_9.pdf, as seguintes páginas encontram-se ilegíveis:

a) Página 19 de 46, itens MC. 11, MC. 12, MC. 14 e MC. 16. Solicita-se adequação.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 398.131

b) Página 26 de 46, itens ME. 14 e ME. 16. Solicita-se adequação.

RESPOSTAS: Havia uma falha na formatação das caixas de texto. As alterações foram realizadas e estão grifadas em amarelo no documento. O arquivo alterado foi anexado à plataforma em 11/09 (PNAUM_Inq_Inquerito_Edicao_9 ALTERADO.pdf, páginas 19 e 26 de 46)

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

5. Quanto ao documento intitulado PNAUM_Projeto_CONEP.pdf, deve ser verificado o correto uso da língua portuguesa e formatação textual. A saber:

a) Na página 2 de 37 do, lê-se: "Além do corpo do projeto estão anexos os instrumentos de pesquisa propostos bem como os TEREMOS de Consentimento Livre e Esclarecido". (destaque nosso). RESPOSTA: A alteração no projeto foi realizada e está grifada em amarelo no documento. O arquivo alterado foi anexado à plataforma em 11/09 (PNAUM_Projeto_CONEP ALTERADO.pdf, página 2 de 37) ANÁLISE:PENDÊNCIA ATENDIDA

b) Na página 9 de 37, o trecho "BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº. 176, de 8 de março de 1999-b. Estabelece critérios e requisitos para a qualificação dos municípios e estados ao incentivo à Assistência Farmacêutica Básica e define valores a serem transferidos", ficou sem sentido e, talvez, fora do local adequado. Solicitam-se esclarecimentos e adequações.

RESPOSTA: O texto havia inserido indevidamente e foi retirado do projeto. O arquivo alterado foi anexado à plataforma em 11/09 (PNAUM_Projeto_CONEP ALTERADO.pdf, página 9 de 37)

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

c) Na página 15 de 37, necessita de correta correção de português do trecho: "Este, baseado nas considerações anteriores, propõe uma relação entre a necessidade de medicamentos e a oferta dos mesmos, na qual essa necessidade é satisfeita no momento e no lugar requerido pelo usuário, com a garantia de qualidade com suficiência e regularidade e a informação suficiente para o uso adequado". Solicita-se adequação.

RESPOSTA: O texto foi substituído por: "Este conceito propõe uma relação entre a necessidade de medicamentos e a oferta dos mesmos, na qual essa necessidade é satisfeita no momento e no lugar requerido pelo usuário, com a garantia de qualidade em termos de suficiência e regularidade, além de informações para o uso adequado." A alteração foi realizada e está grifada

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 398.131

em amarelo no projeto. O arquivo alterado foi anexado à plataforma em 11/09 (PNAUM_Projeto_CONEP ALTERADO.pdf, postado em 11/09, página 15 de 37).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

6. Quanto ao documento intitulado PB_PROJETO_DE_PESQUISA_189470.pdf, na página 1 de 9 consta a informação que o secretário Carlos Gadelha, da SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS (SCTIE) é membro da equipe de pesquisa em tela. Uma vez que o projeto tem como instituição proponente, a própria secretaria, solicitam-se esclarecimentos e posterior adequação para que seja evitado o conflito de interesses no protocolo em tela.

RESPOSTA: Na versão atualizada do projeto o secretário Carlos Gadelha está respondendo somente pelo financiamento do Projeto. A alteração foi realizada no respectivo campo da plataforma.

ANÁLISE:PENDÊNCIA ATENDIDA

7. Quanto aos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido:

a) Consta nos Termos que não há riscos na participação no estudo. Cabe ressaltar que, de acordo com o item V da Resolução CNS 466/2012, "considera-se que toda pesquisa envolvendo seres humanos envolve risco. O dano eventual poderá ser imediato ou tardio, comprometendo o indivíduo ou a coletividade". Ressalte-se ainda o item II.22 da mesma resolução que define como "Risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente". Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Todas as adequações solicitadas no TCLE foram realizadas (itens A a H). As alterações estão destacadas em amarelo no documento. O arquivo alterado foi anexado à plataforma em 11/09 (PNAUM_TCLE_Inquerito_e_Servicos ALTERADO.pdf) Segue abaixo detalhamento das alterações. Inserido o texto: A participação neste estudo apresenta risco mínimo. O risco que você corre é semelhante àquele sentido quando conversa com um profissional da saúde sobre sua condição de saúde.

ANÁLISE:PENDÊNCIA ATENDIDA

b) Não constam garantias de assistência, acompanhamento e indenização em caso de danos

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 398.131

decorrentes da participação no estudo. Ressalta-se que o participante sempre tem direito à indenização por danos relacionados à pesquisa, conforme itens V.6 e V.7 da Resolução CNS 466/2012. Solicita-se que sejam incluídas nos TCLE garantias de compromisso explícito por parte dos responsáveis pelo estudo garantindo assistência, acompanhamento e indenização por dano decorrente da pesquisa. RESPOSTA: Inserido o texto: Em caso de algum problema que você possa ter, relacionado com a pesquisa, você terá direito a assistência gratuita que será prestada pela nossa equipe.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

c) Não é informado que está garantido o ressarcimento de gastos relacionados ao estudo. Cabe ressaltar que, como prevê o item IV.3.2 da Resolução CNS 466/2012, deve ser garantido ao sujeito de pesquisa o ressarcimento de despesas decorrentes da participação no estudo, tais como transporte e alimentação nos dias em que for necessária sua presença para consultas ou exames. Assim sendo, solicita-se que a garantia de ressarcimento dos gastos decorrentes da participação no estudo seja apresentada de modo claro e afirmativo. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Inserido o texto: "Você não terá gasto nenhum, a sua participação é voluntária e, portanto, gratuita."

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

d) Onde se lê "entrevistado e entrevistador", deve ser substituído por "Participante da pesquisa e Pesquisador", conforme preconizado na Resolução CNS 466/2012 itens II.10 e II.15. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Corrigido.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

e) Onde constam informações sobre a CONEP, solicita-se que sejam inclusos no TCLE uma breve descrição do que é a CONEP, qual sua função no estudo e seu horário de funcionamento.

RESPOSTA: Inserido o texto: Se tiver alguma dúvida ou pergunta sobre os aspectos éticos desta pesquisa, ou qualquer denúncia, pode telefonar para o coordenador do estudo (Sotero Serrate Mengue) no número (51) 3308 5680, ou para a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e CONEP, no telefone (61) 3315-5878 (horário de funcionamento: das 8:00 às 18:00 horas). A CONEP é responsável pela avaliação e acompanhamento das pesquisas que acontecem em nosso país,

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 398.131

garantindo a sua proteção.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

f) Deve constar a informação de que o participante de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas dos Termos de Consentimentos Livre e Esclarecido (TCLE) apondo sua assinatura na última página dos referidos Termo. O pesquisador responsável deverá, da mesma forma, rubricar todas as folhas dos TCLE apondo sua assinatura na última página do referido Termo, conforme instruções da Carta Circular nº 003/2011 CONEP/CNS e com a Resolução CNS 466/2012, item IV.5.d. Solicita-se adequação. RESPOSTA: Inserido o texto: Este documento foi impresso em duas vias. Uma ficará com você e a outra com o pesquisador responsável. Para formalizar sua participação nesta pesquisa, você deverá rubricar todas as folhas e assinar a última página.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

g) Não estão claros os procedimentos, duração das entrevistas, local de sua realização etc. nos Termos apresentados. De acordo com a Resolução CNS 466/2012 item IV.3.a, deve ser informado, em LINGUAGEM CLARA E ACESSÍVEL, a justificativa e os procedimentos aos quais os participantes seriam submetidos no referido estudo. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Inserido o texto: Se aceitar participar, o(a) Sr(a) vai receber um pesquisador de nossa equipe na sua casa para responder a um questionário que deverá levar, mais ou menos, 30 minutos. Serão perguntados dados sobre sua pessoa, sobre os remédios que está usando, onde conseguiu esses remédios e para que doenças eles são usados. Além disso, perguntaremos algumas informações sobre seus hábitos de vida em geral, sobre sua família e domicílio. Se for possível, também gostaríamos que você mostrasse ao pesquisador todos os remédios que você está usando no momento da entrevista.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

h) Na página 4 de 6, no Termo para os usuários, o e-mail do pesquisador responsável está incompleto. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: O e-mail do pesquisador foi corrigido.

ANÁLISE:PENDÊNCIA ATENDIDA

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 398.131

Situação do Parecer:

Aprovado

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

BRASILIA, 17 de Setembro de 2013

Assinado por:

Jorge Alves de Almeida Venâncio
(Coordenador)

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **Município:** BRASÍLIA **CEP:** 70.750-521
UF: DF
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br