



Vigilância Sanitária em Debate

ISSN: 2317-269X

INCQS-FIOCRUZ

Gomes de Souza, Bruna; Rezende, Cristiane de Paula; Detoni, Kirla Barbosa; Capucho, Helaine Carneiro; Rosa, Mário Borges; Do Carmo, Nelson Machado; Gonzaga do Nascimento, Mariana Martins
Eventos adversos a medicamentos entre idosos no Brasil antes e após o início da pandemia da COVID-19
Vigilância Sanitária em Debate, vol. 10, núm. 3, 2022, pp. 13-21
INCQS-FIOCRUZ

DOI: <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02045>

Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=570575655003>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais informações do artigo
- Site da revista em [redalyc.org](https://www.redalyc.org)

UABM [redalyc.org](https://www.redalyc.org)

Sistema de Informação Científica Redalyc
Rede de Revistas Científicas da América Latina e do Caribe, Espanha e Portugal
Sem fins lucrativos acadêmica projeto, desenvolvido no âmbito da iniciativa
acesso aberto

Eventos adversos a medicamentos entre idosos no Brasil antes e após o início da pandemia da COVID-19

Adverse drug events among older adults in Brazil before and after the onset of the COVID-19 pandemic

Bruna Gomes de Souza^I 

Cristiane de Paula Rezende^{I,*} 

Kirla Barbosa Detoni^I 

Helaine Carneiro Capucho^{II} 

Mário Borges Rosa^{III} 

Nelson Machado do Carmo
Júnior^I 

Mariana Martins Gonzaga do
Nascimento^I 

RESUMO

Introdução: Danos decorrentes de eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) estão entre os mais frequentes no mundo. Logo, seu monitoramento é essencial, especialmente entre os idosos que apresentam maior risco de sofrer tais danos. Adicionalmente, a pandemia da COVID-19, a sua elevada incidência entre idosos e o uso frequente de medicamentos *off-label* reforçaram a importância do monitoramento de EAM nessa população. **Objetivo:** Descrever as suspeitas de EAM entre idosos no Brasil antes e após o início da pandemia por COVID-19. **Método:** Foi realizada a descrição das suspeitas de EAM notificadas no sistema VigiMed da Agência Nacional de Vigilância Sanitária envolvendo idosos (idade ≥ 65 anos) no período pré-pandemia (01/2019 a 03/2020) e pós-início da pandemia (04/2020 a 06/2021). A diferença entre a proporção de EAM graves entre os períodos foi avaliada mediante teste qui-quadrado de Pearson. **Resultados:** Foram notificadas 57.167 suspeitas de EAM no período global avaliado; 22,2% envolviam idosos. No período pré-pandemia, 2.924 suspeitas de EAM foram notificadas (44,2% eram EAM graves), destacando-se aquelas envolvendo antineoplásicos, antimicrobianos e anticoagulantes. No período pós-início da pandemia, 9.771 suspeitas de EAM foram notificadas (57,5% graves), destacando-se a hidroxicloroquina e as vacinas contra a COVID-19. A diferença na proporção de suspeitas de EAM graves notificadas para idosos entre os períodos avaliados foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). **Conclusões:** Notificações de EAM e estudos que avaliem EAM entre idosos são essenciais para gerar informações que possam subsidiar a otimização da farmacoterapia e a priorização de redução de danos entre eles, sobretudo no contexto pandêmico que afeta consideravelmente essa população.

PALAVRAS-CHAVE: Idoso; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos; COVID-19

ABSTRACT

Introduction: Harm resulting from adverse drug events (ADE) is among the most frequent in the world. Therefore, its monitoring is essential, especially among older adults, who are at greater risk of suffering such type of harm. Additionally, the COVID-19 pandemic, its high incidence among older adults and frequent use of off-label medications have reinforced the importance of monitoring ADE in this population. **Objective:** To describe the suspected ADE among older adults in Brazil before and after the beginning of the COVID-19 pandemic. **Method:** A description of suspected ADEs reported in the VigiMed system of the National Health Surveillance Agency was carried out, involving older adults (age ≥ 65 years) in the pre- (01/2019 to 03/2020) and post-onset of the pandemic period (04/2020 to 06/2021). The difference between the proportion of severe ADE between the periods was evaluated using Pearson's chi-square test. **Results:** 57,167 suspected ADE were reported in the global period evaluated; 22.2% involved older adults. In the pre-pandemic period, 2,924 suspected ADEs were reported (44.2% were severe ADEs), especially those involving antineoplastic, antimicrobial, and anticoagulant drugs. In the post-pandemic period, 9,771 suspected ADEs were reported (57.5% severe), especially

^I Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^{II} Universidade Federal de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^{III} Fundação Hospitalar de Minas Gerais (FHEMIG), Belo Horizonte, MG, Brasil

* E-mail: cris7paula@gmail.com

Recebido: 17 fev 2022

Aprovado: 5 jul 2022

Como citar: Souza BG, Rezende CP, Detoni KB, Capucho HC, Rosa MB, Carmo Júnior NM, Nascimento MMG. Eventos adversos a medicamentos entre idosos no Brasil antes e após o início da pandemia da COVID-19. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 10(3): 13-21, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.02045>



related to hydroxychloroquine and vaccines against COVID-19. The difference in the proportion of severe suspected ADE reported for the older adults between the periods evaluated was statistically significant ($p < 0.001$). **Conclusions:** ADE notifications and studies that evaluate ADE among older adults are essential to generate information that can support drug therapy optimization and prioritization of harm reduction among them, especially in the pandemic context that considerably affects this population.

KEYWORDS: Aged; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Adverse Drug Reaction Reporting Systems; COVID-19

INTRODUÇÃO

Os danos relacionados aos medicamentos estão entre os mais frequentes no mundo, tanto no tocante ao produto em si, quanto ao processo de sua utilização^{1,2}. Desse modo, a identificação de eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) é essencial para a adoção de medidas preventivas e corretivas que possam evitar danos relacionados ao uso de medicamentos, melhorando assim a qualidade do cuidado prestado ao paciente^{3,4}.

É importante definir que EAM compreende qualquer dano ou injúria, advindo de medicamentos, provocado pelo uso ou pela falta deste quando necessário. São classificados como EAM todos os erros de medicação que levam ao dano, além de todas as reações adversas a medicamentos (RAM)⁵. Os EAM constituem um problema de saúde pública por estarem relacionados a danos transitórios ou definitivos ao paciente, maior morbimortalidade, prolongamento do tempo de internação hospitalar e aumento dos custos assistenciais⁶.

Tendo em vista os danos potenciais decorrentes do seu uso, o monitoramento contínuo da segurança dos medicamentos durante todo o ciclo de sua vida, incluindo o período pré e pós-comercialização, é essencial^{7,8}. Neste contexto, as atividades de farmacovigilância relativas à identificação, à avaliação, ao monitoramento e à notificação dos EAM são fundamentais para garantir que os benefícios relacionados aos produtos farmacêuticos superem seus riscos, como verificado no período pré-registro^{8,9}.

No Brasil, a partir de dezembro de 2018, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) adotou o VigiMed como sistema nacional para notificações de EAM, substituindo o Notivisa, que hoje é utilizado no país para monitoramento dos demais produtos sujeitos à vigilância sanitária¹⁰. O VigiMed é um sistema de notificação de eventos adversos envolvendo medicamentos ou vacinas, realizada voluntariamente por cidadãos, profissionais e serviços de saúde. Ele é a versão adaptada para o Brasil do sistema VigiFlow, oferecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) aos centros nacionais de farmacovigilância dos países-membros do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos (PIMM). Por iniciativa da Gerência de Farmacovigilância (GFARM), a Anvisa assinou um acordo com o Centro de Monitoramento de Uppsala (do inglês *Uppsala Monitoring Centre* - UMC), localizado na Suécia, que recebe os dados enviados pelo Brasil e diversos países para compor a base de dados mundial denominada VigiBase, permitindo o monitoramento de medicamentos em nível mundial¹¹. As informações contidas nas notificações são disponibilizadas no Painel de Notificações de Farmacovigilância da Anvisa, que apresenta dados abertos

sobre suspeitas de eventos adversos, ou seja, sem avaliação de causalidade.

Em paralelo, é importante evidenciar que os dados nacionais apontam um maior número de notificações de incidentes relacionados à assistência à saúde entre indivíduos com idade superior ou igual a 65 anos¹². Dentre outros fatores, isso pode estar relacionado ao fato de pessoas idosas passarem por mudanças fisiológicas associadas ao envelhecimento que alteram as respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos medicamentos. Estas, associadas à alta carga de comorbidades, polifarmácia e prescrição inadequada, aumentam o risco de danos causados por medicamentos entre idosos¹³. Em março de 2020, após a definição de contexto pandêmico por COVID-19 no Brasil, tais questões farmacoterápicas e relacionadas a comorbidades tornaram-se ainda mais relevantes para o monitoramento de eventos adversos em geriatria¹⁴.

Apesar disso, são escassos os estudos clínicos que contemplam os efeitos dos medicamentos especificamente na população geriátrica, bem como os estudos descritivos sobre a ocorrência de EAM nestes indivíduos¹⁵. Mediante esse cenário, é imperativo desenvolver estudos que forneçam informações a respeito da segurança do uso de medicamentos para a população geriátrica, incluindo o contexto pandêmico. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo descrever as suspeitas de EAM relativas a idosos notificadas à Anvisa antes e após o início da pandemia da COVID-19 no Brasil.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo das suspeitas de EAM notificadas no sistema VigiMed entre 1º de janeiro de 2019 e 30 de junho de 2021 relativas a idosos¹⁶. Foram excluídos os dados do primeiro mês de implantação do sistema (dezembro de 2018), levando em consideração a adaptação dos notificadores e as possíveis instabilidades do sistema.

Na análise do presente estudo, foram incluídas todas as suspeitas de EAM apresentadas no Painel de Notificações de Farmacovigilância da Anvisa do VigiMed, referentes a medicamentos e vacinas, envolvendo indivíduos idosos, ou seja, com 65 anos ou mais, conforme limite de idade fixo proposto nos filtros do próprio sistema. A coleta de dados foi realizada em novembro de 2021.

O total de suspeitas de EAM notificadas envolvendo idosos foi descrito de acordo com categorias propostas no próprio VigiMed, a saber: o sexo do paciente (feminino, masculino ou



não informado/desconhecido), o tipo de notificador (farmacêutico, médico, outro profissional de saúde, consumidor ou outro não profissional de saúde) e a gravidade dos EAM (grave ou não).

As suspeitas EAM também foram descritas conforme o período de notificação de acordo com o contexto pandêmico: antes da pandemia - janeiro de 2019 a março de 2020 - e após o início da pandemia - abril de 2020 a junho de 2021. A diferença entre a proporção de EAM graves no período pré-pandemia e pós-início da pandemia foi avaliada com o teste qui-quadrado de Pearson, sendo considerada uma diferença estatisticamente significativa quando o valor de p foi inferior a 0,05.

Também foi realizada descrição dos princípios ativos suspeitos mais frequentemente envolvidos em EAM graves e não graves notificados até uma frequência cumulativa de cerca de 20% do total de EAM. Para tal descrição, os dados de EAM conforme os princípios ativos foram compilados por trimestre do período analisado. Para descrever os princípios ativos suspeitos, também foram adotadas classificações conforme: 1) a lista de medicamentos potencialmente perigosos (MPP) do Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP) Brasil¹⁷; e 2) a lista de medicamentos potencialmente inadequados (MPI) para idosos independentemente da presença de doenças de acordo com o critério de Beers da *American Geriatric Society* em sua versão de 2019¹⁸.

Toda a coleta de dados foi realizada manualmente e em duplicata, devido à impossibilidade de transferência dos dados do Paineis de Notificações de Farmacovigilância da Anvisa para o formato de planilha intermediária de forma automática. Os dados foram digitados em planilha do *software* Microsoft Excel®. Para todas as variáveis, utilizou-se a análise descritiva, sendo determinadas medidas de frequência absoluta e relativa conforme apresentado no Paineis de Notificações de Farmacovigilância da Anvisa.

Como o presente estudo tem como base as descrições de dados coletivos no nível nacional apresentados em banco de dados cegado e público da Anvisa, ele não foi submetido à aprovação em comitê de ética em pesquisa.

RESULTADOS

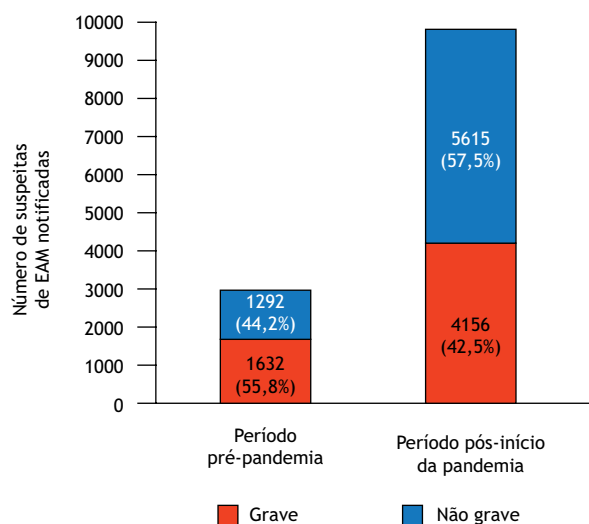
No período avaliado, foi realizado um total de 57.167 notificações de suspeitas de EAM, sendo 12.695 (22,2%) envolvendo idosos e, dessas, 6.907 (54,4%) eram graves. Dentre as notificações abrangendo idosos, a maioria envolvia pessoas do sexo feminino ($n = 6.986$; 55,0%). Cerca da metade dessas notificações foram realizadas por farmacêuticos ($n = 6.449$; 50,8%); 24,3% ($n = 3.080$) delas foram reportadas por consumidores ou outro não profissional da saúde; 5,1% ($n = 647$) por médicos; e 19,8% ($n = 2.520$) por outro profissional de saúde.

No período pré-pandemia, foram identificadas 2.924 notificações de suspeitas de EAM envolvendo idosos (22,4% do total de notificações do período), gerando uma média de 195 notificações por

mês. Já no período pós-início da pandemia, foram identificadas 9.771 notificações de EAM para idosos (22,2% do total de notificações do período), ou 651 notificações por mês. A proporção de EAM graves foi maior no período pós-início da pandemia (57,5%) do que pré-pandemia (44,2%) ($p < 0,001$) (Figura).

Na Tabela, é apresentada a caracterização dos princípios ativos suspeitos envolvidos EAM e EAM graves notificados para idosos. Dentre as classes terapêuticas, os antineoplásicos, antimicrobianos e anticoagulantes estiveram entre as mais frequentemente envolvidas nas notificações de EAM graves e não graves no período pré-pandemia. O paclitaxel esteve presente como princípio ativo suspeito mais frequentemente envolvido em EAM não graves em todos os trimestres avaliados antes da pandemia e a carboplatina, a piperacilina com tazobactam e a oxaliplatina estiveram presentes em quatro dos cinco trimestres avaliados antes da pandemia. Ao avaliar as suspeitas de EAM graves notificadas no período pré-pandemia, foi possível observar que os princípios ativos mais frequentemente envolvidos nos eventos foram: piperacilina com tazobactam e a carboplatina (presentes em quatro dos cinco trimestres avaliados); paclitaxel, varfarina e oxaliplatina (presentes em três dos cinco trimestres avaliados).

No período pós-início da pandemia, os antineoplásicos, antimicrobianos e anticoagulantes continuaram entre as classes terapêuticas mais envolvidas nas suspeitas de EAM graves e não graves em idosos. Adicionalmente, foi observado que a hidroxicloroquina foi o princípio ativo suspeito mais frequentemente envolvido em EAM ($n = 115$; 11,7%) e EAM graves ($n = 50$; 12,7%) no segundo trimestre de 2020, período que compreende os três primeiros meses da pandemia. Também é importante destacar que, nos últimos dois trimestres avaliados (primeiro e segundo



Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Figura. Notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados a medicamentos para idosos realizadas no VigiMed e sua gravidade conforme o período pré-pandemia (janeiro/2019 a março/2020) e pós-início da pandemia (abril/2020 a junho/2021). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasil.



Tabela. Princípios ativos mais frequentemente envolvidos em suspeitas de eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) e EAM graves notificadas (frequência cumulativa de cerca de 20% do total de EAM) envolvendo idosos por trimestre. Brasil, 2019-2021.

Frequência de princípios ativos suspeitos envolvidos em EAM n (%)						
Período	Antes da pandemia		Após o início da pandemia			
Trimestre	1º/2019	2º/2019	3º/2019	4º/2019	1º/2020	2º/2020
Princípios ativos mais frequentes	• Pacitaxel* 12 (6,7)	• Varfarina* 20 (6,9)	• Piperacilina + Tazobactam 32 (5,0)	• Piperacilina + Tazobactam 48 (5,9)	• Oxaliplatina* 54 (5,4)	• Oxaliplatina* 63 (5,7)
	• Carboplatina* 7 (3,9)	• Fluorouracil* 11 (3,7)	• Oxaliplatina* 22 (3,4)	• Pacitaxel* 35 (4,3)	• Pacitaxel* 37 (3,7)	• Pacitaxel* 50 (4,5)
	• Não codificado 6 (3,4)	• Morfina* 10 (3,5)	• Carboplatina* 21 (3,3)	• Carboplatina* 24 (2,9)	• Docetaxel* 31 (3,1)	• Enoxaparina* 38 (3,4)
	• Piperacilina + Tazobactam 6 (3,4)	• Oxaliplatina* 10 (3,5)	• Pacitaxel* 21 (3,3)	• Oxaliplatina* 24 (2,9)	• Metamizol 29 (2,9)	• Carboplatina* 33 (3,0)
	• Vancomicina 5 (2,8)	• Pacitaxel* 10 (3,5)	• Varfarina* 18 (2,7)	• Docetaxel* 22 (2,7)	• Rituximab* 28 (2,8)	• Piperacilina + Tazobactam 32 (2,9)
Outros						
Total						
Frequência de princípios ativos suspeitos envolvidos em EAM graves n (%)						
Período	Antes da pandemia		Após o início da pandemia			
Trimestre	1º/2019	2º/2019	3º/2019	4º/2019	1º/2020	2º/2020
Princípios ativos mais frequentes	• Pacitaxel* 7 (5,1)	• Varfarina* 16 (8,5)	• Piperacilina + Tazobactam 17 (5,8)	• Piperacilina + Tazobactam 19 (5,6)	• Oxaliplatina* 22 (6,6)	• Oxaliplatina* 30 (7,0)
	• Carboplatina* 5 (3,7)	• Fluorouracil* 10 (5,3)	• Oxaliplatina* 11 (3,7)	• Carboplatina* 15 (4,4)	• Carboplatina* 17 (5,1)	• Enoxaparina* 19 (4,4)
	• Não codificado 5 (3,7)	• Piperacilina + Tazobactam 9 (4,8)	• Varfarina* 11 (3,7)	• Pacitaxel* 14 (4,1)	• Ciclofosfamida* 13 (3,9)	• Varfarina* 18 (4,2)
	• Piperacilina + Tazobactam 5 (3,7)	• Carboplatina* 8 (4,3)	• Metamizol 8 (2,7)	• Docetaxel* 12 (3,5)	• Docetaxel* 13 (3,9)	• Pacitaxel* 17 (3,9)
	• Vancomicina 5 (3,7)	• Oxaliplatina* 8 (4,3)	• Amiodarona** 7 (2,4)	• Varfarina* 12 (3,5)	• Pacitaxel* 12 (3,6)	• Fluorouracil* 64 (3,4)
Outros						
Total						

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.
Não codificado: medicamento ou vacina não identificados na notificação; Vacina CoronaVac: COVID-19 vaccineinact (Vero) C202; Vacina AstraZeneca: COVID-19 vaccine NRVV Ad (ChAdOx1 nCoV-19); *MPP: medicamento potencialmente perigoso; **MPI: medicamento potencialmente inapropriado para idosos; EAM: eventos adversos relacionados a medicamentos.



trimestres de 2021), os princípios ativos mais frequentemente envolvidos em EAM graves e não graves foram as vacinas CoronaVac e AstraZeneca.

Ademais, grande parte dos princípios ativos suspeitos mais frequentemente envolvidos nos EAM tanto graves quanto não graves foram os antineoplásicos e anticoagulantes, que são classificados como MPP. Por outro lado, dentre os MPI para idosos, apenas a amiodarona ($n = 7$; 2,4%) esteve envolvida em EAM graves no terceiro trimestre de 2019.

DISCUSSÃO

Das notificações de suspeitas de EAM, um percentual considerável envolvia idosos, independentemente do período avaliado. Esse dado está em consonância com os achados de Mota et al.¹⁹, que indicaram que 19,6% das notificações de EAM analisadas no antigo sistema de farmacovigilância do Brasil (Notivisa) envolviam pessoas com 65 anos ou mais. As suspeitas de EAM envolvendo idosos podem estar associadas às alterações fisiológicas que podem alterar os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos fármacos, além da presença de comorbidades que demandam o uso de diversos medicamentos¹³.

Em relação à maioria das notificações para idosos envolverem pessoas do sexo feminino, esse fator também foi relatado como o mais importante preditor de EAM relacionado ao paciente em diferentes estudos^{20,21,22,23}. Entre as questões que contribuem para o aumento deste risco entre mulheres estão: a maior procura por serviços de saúde, o maior uso de medicamentos e as diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas (por exemplo: diferenças de peso corpóreo, fatores hormonais, depuração hepática reduzida)²¹.

Quanto à significativa participação dos farmacêuticos nas notificações de EAM, esse achado é compatível com o estudo de Melo et al.²⁴, que demonstrou que os farmacêuticos foram os principais notificadores no Brasil, conforme avaliação das notificações feitas no Notivisa, no período de 2009 a 2018. Tal dado é decorrente do maior conhecimento deste profissional acerca das questões de farmacovigilância, bem como ao fato das notificações de EAM no âmbito hospitalar, geralmente, estarem sob responsabilidade dos farmacêuticos²⁵. Por outro lado, apenas um quarto das notificações foi registrado por outros profissionais de saúde. Isso demonstra a necessidade de ampliar os treinamentos em farmacovigilância e estimular as notificações a todos os outros profissionais de saúde, visando um trabalho interdisciplinar na promoção da segurança do paciente.

Também foi constatado que o número de notificações envolvendo a pessoa idosa no período pós-início da pandemia mais que triplicou quando comparado com aquelas registradas no período pré-pandemia, o que pode ser explicado pelo maior interesse da população pelos temas de saúde desde a declaração de emergência para a saúde pública pela COVID-19. A despeito deste aumento, a subnotificação no Brasil ainda é uma limitação, o que compromete a identificação de sinais de segurança e a implementação de medidas para o uso seguro dos

medicamentos^{19,26}. De acordo com a literatura, as principais causas de subnotificação são: a desinformação sobre o processo de notificação (ignorância), a insegurança de notificar casos de suspeitas de EAM (insegurança), a indiferença ou falta de interesse (indiferença), a crença de que somente medicamentos seguros são liberados para comercialização (complacência) e a falta de treinamento em farmacovigilância²⁶. Além disso, a participação de consumidores de medicamentos e outros profissionais que não trabalham na área da saúde na notificação de EAM ainda se mostra historicamente reduzida, apesar de ter aumentado no contexto da pandemia: no período pré-pandemia, esses atores sociais contribuíram com apenas 2,8% das notificações e no período pós-início da pandemia, com 29,8% (resultados não apresentados previamente). Esses dados são relevantes e demonstram maior empoderamento da população sobre sua saúde e a ocorrência de EAM no contexto pandêmico. Por outro lado, é reforçada a necessidade de análise criteriosa dos bancos de dados de EAM nacionais, que agora passa a contar com proporção considerável de notificações realizadas por leigos.

A maioria das suspeitas de EAM envolvendo idosos foi classificada como graves, o que pode ser explicado devido ao risco aumentado que idosos apresentam de sofrer danos em decorrência do uso de medicamentos e outros produtos farmacêuticos²⁷. Entretanto, é importante destacar que foi observado um aumento estatisticamente significativo na proporção de EAM classificados como graves no período pós-início da pandemia, quando comparado com o período pré-pandemia. Isso gera especial preocupação tendo em vista a elevada morbimortalidade, já esperada pela COVID-19 nessa população, que pode ser agravada pela ocorrência de um EAM²⁸. Por outro lado, um estudo que avaliou os fatores associados à ocorrência de RAM grave entre pacientes com COVID-19 identificou que pacientes idosos com COVID-19 tiveram maior chance de apresentar RAM grave²⁹. Por fim, é importante destacar que a legislação brasileira define como obrigatória a notificação de suspeitas de EAM graves, com prazos definidos para a indústria farmacêutica e os serviços de saúde, o que pode interferir na proporção de eventos graves em relação aos demais notificados no *VigiMed*^{30,31,32}.

No período pré-pandemia, os dados mostraram que três classes farmacológicas foram predominantes em notificações de EAM graves e não graves (antineoplásicos, antimicrobianos e anticoagulantes). Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Mota et al.¹⁹ e Silva et al.³³. Essas classes de medicamentos fazem parte do acrônimo “A PINCH”, proposto pela OMS, que se refere aos medicamentos frequentemente envolvidos em erros de medicação graves no mundo³⁴ e inclui, além dos antimicrobianos, antineoplásicos e anticoagulantes, os seguintes grupos de MPP: cloreto de potássio, insulina e narcóticos. Tais medicamentos são alvo prioritário do terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente com o tema “Medicação sem Danos”, que tem como meta reduzir em 50% os danos graves e evitáveis relacionados a medicamentos até 2022^{17,34}.

A utilização de MPP frequentemente está relacionada à ocorrência de EAM, principalmente no âmbito hospitalar, conforme



estudo de Bohomol³⁵. Tal perfil de medicamentos envolvidos nos EAM é decorrente da participação majoritária de hospitais, especialmente os que compõem a rede sentinela, nas notificações de EAM³⁵. Desta forma, o presente estudo corroborou com os achados da literatura, evidenciando a participação deste grupo de medicamentos em EAM graves e não graves em idosos, sobretudo com o envolvimento dos antineoplásicos.

Em relação aos EAM relatados no período pós-pandemia, as três classes farmacológicas (antineoplásicos, antimicrobianos, anticoagulantes) se mantiveram entre as principais suspeitas de envolvimento nos EAM. Entretanto, com a pandemia da COVID-19, vários estudos multicêntricos foram realizados para avaliar potenciais tratamentos para a infecção. Dentre esses, destacou-se o estudo *Solidarity*, coordenado pela OMS, que propunha a avaliação da eficácia em pacientes adultos internados com COVID-19 de um dos quatro tratamentos propostos com potenciais efeitos em estudos *in vitro* (rendesivir, lopinavir+ritonavir, interferon B_{1A}, cloroquina/hidroxicloroquina)³⁶. Os estudos internacionais acabaram por não demonstrar a eficácia desses tratamentos, mas, apesar disto, a população foi exposta à prescrição e à utilização de medicamentos sem evidências de eficácia estabelecida, como a hidroxicloroquina/cloroquina^{37,38}.

Mediante esse contexto, no segundo trimestre de 2020, a hidroxicloroquina apareceu com um importante percentual de EAM graves e não graves. Outro estudo brasileiro também identificou um aumento no número de eventos adversos envolvendo hidroxicloroquina (59,5%) em pacientes internados com COVID-19, segundo dados de notificação da Anvisa entre março e agosto de 2020. Além disso, a cloroquina e a hidroxicloroquina também foram os únicos medicamentos associados à ocorrência de evento adverso grave nesse estudo²⁹. Esses achados ressaltam que a utilização *off-label* de medicamentos para a COVID-19 envolve riscos consideráveis, sobretudo em pacientes idosos. O estímulo de uso de medicamentos, sem eficácia comprovada, em uma população com prática frequente de automedicação pode ter contribuído para o aumento dos EAM envolvendo estes medicamentos²⁴.

No terceiro e quarto trimestres de 2020, a enoxaparina surge como fármaco suspeito nas notificações de EAM tanto graves como não graves, possivelmente, por causa da implementação da anticoagulação e profilaxia em pacientes com COVID-19, devido ao estado de hipercoagulabilidade e alterações hematológicas provocadas pela doença³⁹.

Já no ano de 2021, com o início da vacinação contra a COVID-19 no Brasil, que priorizou os idosos, as vacinas CoronaVac e AstraZeneca, as primeiras aprovadas no país, prevaleceram entre as suspeitas de EAM, sobretudo no segundo trimestre. A vacina CoronaVac esteve mais envolvida em suspeitas de EAM graves em ambos os períodos. Com a pandemia, observou-se um aumento na atenção da população mundial para a ocorrência de eventos adversos envolvendo vacinas, incluindo a atenção advinda de profissionais e não profissionais de saúde, fazendo com que o número de EAM reportados para esses produtos aumentasse independentemente da sua causalidade plausível⁴⁰.

No segundo trimestre de 2021, os medicamentos mais frequentes nas demais notificações, após as vacinas, foram os antineoplásicos, dutasterida+tansulosina, varfarina e teriparatida; e entre as notificações de suspeitas de EAM graves foram os antineoplásicos, dutasterida + tansulosina, teriparatida e os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) (resultado não descrito na Tabela). Não foram encontrados estudos que descreveram EAM envolvendo vacinas contra a COVID-19 especificamente em idosos, mas a análise da base de dados da OMS indica que esta faixa etária esteve mais frequentemente relacionada a EAM graves, especialmente acima de 75 anos⁴¹.

Com relação aos MPI para idosos, neste estudo apenas a amiodarona esteve envolvida em suspeita de EAM no período pré-pandemia, sendo que todos os eventos notificados para tal eram graves. Os MPI são aqueles com potencial de provocar riscos que superam os benefícios em idosos, e correspondem a um dos principais fatores de risco relacionados a medicamentos preditor de EAM nesta população^{42,43,27}. Entretanto, acredita-se que, devido ao perfil histórico de notificadores no Brasil ser composto majoritariamente de profissionais vinculados a hospitais sentinelas, as notificações envolvendo medicamentos utilizados no ambiente hospitalar seja mais frequente, fazendo com que o número de notificações de suspeitas com MPI seja reduzido^{44,24}.

O presente estudo apresenta como limitações a análise de dados a partir de valores agregados do banco de dados do Vigimed. Isso impede a análise de descrição mais detalhadas do perfil dos EAM notificados ou avaliação de fatores associados.

Entretanto, ao nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo a descrever as notificações de suspeitas de EAM para idosos brasileiros após a implementação da notificação pelo Vigimed, bem como o perfil de notificações no contexto pós-início da pandemia.

CONCLUSÕES

O presente estudo descreveu as principais suspeitas de EAM que foram notificadas no sistema de farmacovigilância da Anvisa envolvendo pacientes idosos antes e após o início da pandemia da COVID-19, demonstrando um aumento estatisticamente significativo na proporção de EAM graves no contexto pós-pandêmico. Os produtos mais envolvidos nas notificações no período pré-pandemia foram os antineoplásicos, antimicrobianos e anticoagulantes; e, após o início da pandemia, a hidroxicloroquina e as vacinas contra a COVID-19 foram os mais frequentes. Esses resultados destacam como o uso *off-label* de medicamentos durante a pandemia da COVID-19 foi relevante e reforça a importância das notificações de EAM aos sistemas de farmacovigilância, visando a implementação de práticas que promovam o uso racional de medicamentos e reduzam, sobretudo, a ocorrência de EAM graves. Além disso, estudos que avaliem os EAM na população geriátrica são essenciais para subsidiar informações quanto à farmacoterapia, riscos e priorização de redução de danos entre idosos, considerando a incipiência de estudos clínicos que englobam tal população.



REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - WHO. Patient Safety. Geneva: World Health Organization; 2019[acesso 18 abr 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>
2. Chui MA, Pojanoska-Mantyla M, Snyder ME. Improving medication safety in varied health systems. *Res Social Adm Pharm*. 2019;15(7):811-2. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.04.012>
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Alertas de farmacovigilância a partir da detecção de sinais. Boletim de Farmacovigilância n. 13. set 2020[acesso 14 abr 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-13.pdf/view>
4. Oliveira JR, Xavier RMF, Júnior AFS. Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011. *Epidemiol Serv Saúde*. 2013;22(4):671-8. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742013000400013>
5. ASHP Reports. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm*. 1998;55(2):165-6. <https://doi.org/10.1093/ajhp/55.2.165>
6. Souza TT, Godoy RR, Rotta I, Pontarolo R, Fernandez-Llamos F, Correr CJ. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. *Rev Cienc Farm Básica Apl*. 2014;35(4):519-32.
7. US Food and Drug Administration - FDA. Drugs safety priorities 2015-2016. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2015[acesso 10 maio 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/CDER-Drug-Safety-Priorities-2015-2016.pdf>
8. Pan American Health Organization - PAHO. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington: Pan American Health Organization; 2011[acesso 12 abr 2021]. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Red-PARF-5-Port.pdf>
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Farmacovigilância. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[acesso 14 abr 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia>
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Eventos adversos: Anvisa lançará VigiMed em dezembro. Medicamentos Inovação. 26 nov 2018[acesso 14 abr 2021]. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5136066&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=eventos-adversos-anvisa-lancara-vigimed-em-dezembro&inheritRedirect=true
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Boletim de atendimento n. 5. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2018[acesso 13 abr 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/educacao-e-pesquisa/publicacoes-sobre-educacao-e-pesquisa/boletim-de-atendimento-anvisa-ndeg-05-de-2018.pdf/view>
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Boletim segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde n. 20: incidentes relacionados à assistência à saúde - 2018. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2018[acesso 10 maio 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/boletim-seguranca-do-paciente/boletim-seguranca-do-paciente-e-qualidade-em-servicos-de-saude-n-20-incidentes-relacionados-a-assistencia-a-saude-2018.pdf/view>
13. Lavan PH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf*. 2016;7(1):11-22. <https://doi.org/10.1177/2042098615615472>
14. World Health Organization - WHO. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 25 out 2021]. Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>
15. Pretorius RW, Gataric G, Swedlund SK, Miller JR. Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *Am Fam Physician*. 2013;87(5):331-6.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Notificações de farmacovigilância. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[acesso 5 abr 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia>
17. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos - ISMP. Medicamentos potencialmente perigosos de uso hospitalar: lista atualizada 2019. Brasília: Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos; 2019[acesso 10 maio 2021] Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2019/02/BOLETIM-ISMP-FEVEREIRO-2019.pdf>
18. American Geriatrics Society - AGS. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-94. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
19. Mota DM, Vigo A, Kuchenbecker RS. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cad Saúde Pública*. 2019;35(8):1-14. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00148818>



20. Mahony D, Connor MN, Eustace J, Byrne S, Petrovic M, Gallagher P. The adverse drug reaction risk in older persons (ADRRP) prediction scale: derivation and prospective validation of an ADR risk assessment tool in older multi-morbid patients. *Eur Geriatr Med*. 2018;9(2):191-9. <https://doi.org/10.1007/s41999-018-0030-x>
21. Mudigubba MK, Murthy MK, Swaroop AM, Nayantara M, Dahiya S. A systematic review of risk factors of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018;11(10):25-9. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i10.27759>
22. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. 2014;1(9):2079-86. <https://doi.org/10.2147/CIA.S71178>
23. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(6):349-51. <https://doi.org/10.2165/00128071-200102060-00001>
24. Melo JRR, Duarte EC, Arrais PSD. Notificação de eventos adversos de medicamentos no Brasil: perfil dos profissionais que notificam ao sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cad Saúde Pública*. 2021;37(11):1-3. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00237221>
25. Modesto ACF, Ferreira TXAM, Provin MP, Amaral RG, Lima DM. Reações adversas a medicamentos e farmacovigilância: conhecimentos e condutas de profissionais de saúde de um hospital da rede sentinela. *Rev Bras Educ Med*. 2016;40(3):401-10. <https://doi.org/10.1590/1981-52712015v40n3e01502015>
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Boletim de farmacovigilância n. 7. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019[acesso 15 nov 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-07.pdf>
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Boletim de farmacovigilância n. 7. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019[acesso 15 nov 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-07.pdf>
28. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos - ISMP. Medicamentos potencialmente inadequados para idosos. Brasília: Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos; 2017[acesso 15 nov 2021]. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2017/09/is_0006_17a_boletim_agosto_ism_210x276mm_v2.pdf
29. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. COVID-19 risks and vaccine information for older adults. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2021[acesso 5 abr 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/aging/covid19/covid19-older-adults.html>
30. Melo JRR, Duarte EC, Moraes MV, Fleck K, Silva ASN, Arrais PSD. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cad Saúde Pública*. 2021;37(1):1-17. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00245820>
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. *Diário Oficial União*. 26 jul 2013.
32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as boas práticas de farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano, e dá outras providências. *Diário Oficial União*. 23 jul 2020.
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 475, de 10 de março de 2021. Estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para COVID-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). *Diário Oficial União*. 11 mar 2021.
34. Silva AEBC, Reis AMM, Miaso AI, Santos JO, Cassiani SHB. Eventos adversos a medicamentos em um hospital sentinela do estado de Goiás, Brasil. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2011;19(2):1-9. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692011000200021>
35. World Health Organization - WHO. Medication safety in high-risk situations. Geneva: World Health Organization; 2019[acesso 1 fev 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325131>
36. Bohomol E. Erros de medicação: estudo descritivo das classes dos medicamentos e medicamentos de alta vigilância. *Esc Anna Nery Rev Enferm*. 2014;18(2):311-6. <https://doi.org/10.5935/1414-8145.20140045>
37. World Health Organization - WHO. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. Geneva: World Health Organization; 2020[acesso 2 fev 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
38. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos - ISMP. Tratamentos potenciais para COVID-19: promoção do uso seguro durante a pandemia. Brasília: Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos; 2020[acesso 15 nov 2021]. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2020/04/BOLETIM-ISMP-BRASIL_COVID-19.pdf
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Boletim de farmacovigilância n. 14. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[acesso 15 nov 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-14.pdf>



40. Ramos RP, Ota-Arakaki JS. Trombose e anticoagulação na COVID-19. *J Bras Pneumol*. 2020;46(4):1-2.
41. Haas JW, Bender FL, Ballou S, Kelley JM, Wilhelm M, Miller FG et al. Frequency of adverse events in the placebo arms of COVID-19 vaccine trials a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):1-15. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.43955>
42. Kaur RJ, Dutta S, Charan J, Bhardwaj P, Tandon A, Yadav D et al. Cardiovascular adverse events reported from COVID-19 vaccines: a study based on who database. *Int J Gen Med*. 2021;14:3909-27. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S324349>.
43. Yadesa TM, Kitutu FE, Deyno S, Ogwang PE, Tamukong R, Alele PE. Prevalence, characteristics and predicting risk factors of adverse drug reactions among hospitalized older adults: a systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med*. 2021;9:1-14. <https://doi.org/10.1177/20503121211039099>
44. Oliveira MG, Amorim WW, Oliveira CRB, Coqueiro HL, Gusmão LC, Passos LC. Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. *Geriatr Gerontol Aging*. 2016;10(4):1-14. <https://doi.org/10.5327/Z2447-211520161600054>
45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Boletim de farmacovigilância n. 1. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2012[acesso 2 fev 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-01.pdf>

Contribuição dos Autores

Souza BG, Rezende CP, Nascimento MMG - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Detoni KB, Capucho HC, Rosa MB, Carmo Júnior NM - Redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.