

# Fatores de risco para eventos adversos a medicamentos em pacientes hospitalizados: uma *overview* de revisões sistemáticas

Izabella Virgínio GOMES<sup>1,2</sup> , Charles Rosendo MUNIZ<sup>3</sup> , Ricardo Simões VIEIRA<sup>4</sup> , Raissa Lima REIS<sup>3</sup> ,  
Rodrigo Feliciano CARMO<sup>2</sup> , Daniel Tenório SILVA<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Petrolina, Brazil; <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Biológicas (PPGCSB), da Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, Brazil; <sup>3</sup>Programa de Residência Multiprofissional em Intensivismo, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, Brazil; <sup>4</sup>Curso de Graduação - Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, Brazil.

Autor correspondente: Gomes IV, izabella.virginio@ebserh.gov.br

Submetido em: 01-12-2021 Reapresentado em: 01-03-2022 Aceito em: 09-03-2022

Revisão por pares: revisores cegos

## Resumo

**Objetivos:** Realizar uma *overview* com a finalidade de identificar os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) em pacientes hospitalizados. **Métodos:** Foi realizada uma pesquisa por revisões sistemáticas e meta-análises nas bases de dados Pubmed, Scopus, Lilacs e Scielo, até 19 de Agosto de 2021. As estratégias de buscas continham os seguintes descritores MeSH: *Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Inpatients; Hospitalization; Hospitals; Hospital; Logistic Models; Risk Factors; Drug Therapy; Risk Assessment; Pharmacy Service, Adverse Drug Events; Adverse Drug Reactions; Medication Errors; Risk; Systematic Review e Meta-Analysis*. A partir disso, foram incluídas publicações em inglês, português ou espanhol que expuseram possíveis fatores de risco para EAM durante a hospitalização. Foram excluídos os trabalhos quando: caracterizados como revisões narrativas, opiniões de especialistas, editoriais, *overview* e revisões sem estratégia de busca transparente; restrito a certas classes de medicamentos, grupos de pacientes ou características clínicas; relataram apenas a avaliação de Erros de Medicação (EM); estavam duplicados; não forneceram resumo e texto completos. Dois autores independentes realizaram a seleção dos estudos, um terceiro pesquisador foi solicitado quando houve discordância. Os estudos que atenderam aos critérios para extração de dados passaram por uma análise temática e a partir da leitura, foram levantados os fatores de risco para EAM. **Resultados:** Onze estudos satisfizeram os critérios de inclusão: dez revisões sistemáticas e uma meta-análise. “Número de medicamentos prescritos” (OR: 1,21; IC 95%: 1,03-1,44; p: 0,024), “Idade avançada” (OR: 2,12; IC 95%: 1,70-2,65; p: 0,000) e “Comorbidades” foram os fatores de risco mais citados e associados a EAM, outras características descritas com menor frequência foram “Tempo de Internação (TI)”, “Alergias” e “Sexo Feminino”. Além disso, observou-se que o uso de determinados medicamentos pode aumentar o risco do paciente. **Conclusões:** A realização da *overview* possibilitou identificar fatores de risco para EAM, os quais podem ajudar as equipes hospitalares a direcionar suas ações de cuidado aos pacientes com maior risco de desenvolverem tais eventos.

**Palavras-chave:** eventos adversos a medicamentos; reações adversas a medicamentos; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; fatores de risco; medição de risco; hospitalização.

## Risk factors for adverse drug events in hospitalized patients: an overview of systematic reviews

## Abstract

**Objectives:** To perform an overview in order to identify risk factors related to the development of Adverse Drug Events (ADE) in hospitalized patients. **Methods:** A search for systematic reviews and meta-analyses was carried out in the Pubmed, Scopus, Lilacs and Scielo databases, until August 19, 2021. The search strategies contained the following MeSH descriptors: *Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions ; Inpatients; Hospitalization; Hospitals; Hospital; Logistics Models; Risk Factors; Drug Therapy; Risk Assessment; Pharmacy Service, Adverse Drug Events; Adverse Drug Reactions; Medication Errors; Risk; Systematic Review and Meta-Analysis*. From this, publications in English, Portuguese or Spanish that exposed possible risk factors for ADE during hospitalization were included. Works were excluded when: characterized as narrative reviews, expert opinions, editorials, overview and reviews without a transparent search strategy; restricted to certain drug classes, patient groups or clinical features; reported only the assessment of Medication Errors (ME); they were duplicated; did not provide abstract and full text. Two independent authors performed the selection of studies, a third researcher was requested when there was disagreement. The studies that met the criteria for data extraction underwent a thematic analysis and, based on reading, the risk factors for ADE were raised. **Results:** Eleven studies met the inclusion criteria: ten systematic reviews and one meta-analysis. “Number of prescribed drugs” (OR: 1,21; CI 95%: 1,03-1,44; p: 0,024), “Advanced age” (OR: 2,12; CI 95%: 1,70-2,65; p: 0,000) and “Comorbidities” were the most cited risk factors, other characteristics described less frequently were “Hospital Length (HL)”, “Allergies” and “Female sex”. Furthermore, it has been observed that the use of certain medications can increase the patient’s risk. **Conclusions:** The realization of overview made it possible to identify risk factors for ADE, which can help hospital teams to direct their care actions to patients at higher risk of developing such events.

**Keywords:** adverse drug events; adverse drug reactions; drug-related side effects and adverse reactions; risk factors; risk assessment; hospitalization.



## Introdução

De acordo com o Glossary of terms related to patient and medication safety<sup>1</sup>, os Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) são definidos como qualquer lesão que ocorra durante o tratamento medicamentoso do paciente e que resulte de cuidados apropriados ou cuidados inadequados ou sub-ótimos. Dessa maneira, os eventos adversos incluem as reações adversas ao medicamento e qualquer dano secundário a um erro de medicação.

As Reações Adversas a Medicamentos (RAM) são eventos não intencionais, porém prejudiciais, atribuídas ao uso de medicamentos. As RAM são responsáveis por internações hospitalares não programadas, mas também, acontecem durante uma parcela significativa dessas internações, representando um desafio para a assistência médica atual<sup>2</sup>. Em contraposição, os Erros de Medicação (EM) são evitáveis e afetam a prescrição, transcrição, dispensação, administração e monitoramento de práticas, que podem resultar em danos graves, incapacidade e até morte<sup>3</sup>.

Nesse sentido, a literatura aponta que nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 3,7% dos pacientes hospitalizados apresentaram um evento adverso, além disso, os eventos adversos evitáveis isolados resultaram anualmente em 7.000 mortes. Observa-se que mesmo com a evolução nos cuidados de saúde, esses incidentes representam um problema significativo a nível mundial e continuam a ser uma preocupação no âmbito da segurança do paciente<sup>4,5</sup>. Outrossim, um estudo brasileiro recente, que descreveu a implantação de um serviço de busca ativa por EAM em um hospital de ensino, relatou que a frequência de EAM foi de 7,23%, além disso, verificou-se que dos eventos identificados, 24,14% envolveu reações transfusionais e 53,85% dos medicamentos relacionados eram de alta vigilância<sup>6</sup>.

Por fim, considerando que os EAM em pacientes hospitalizados, apresentam importantes implicações, como: invalidez, morte, permanência hospitalar prolongada e aumento de custos<sup>7</sup>, a justificativa para a realização da *overview* vem da necessidade de se propor um acompanhamento mais próximo aos pacientes que apresentam maior probabilidade de desenvolver esses eventos, com o intuito principal de impedir/mitigar os danos. Ante o exposto, o objetivo do presente artigo foi realizar uma *overview* de revisões sistemáticas a fim de identificar fatores de risco para EAM em pacientes hospitalizados.

## Métodos

Este estudo possui um protocolo cadastrado no Prospero número CRD42020207132. Foi realizada uma busca sistemática de publicações até o dia 19 de agosto de 2021, sem restrição de data inicial, para ampliar a estratégia da pesquisa. Consultaram-se as bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), PubMed e Scopus. Os descritores de busca foram definidos usando o vocabulário controlado da *National Library of Medicine's* (MeSH) e os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS). Assim, a estratégia de busca foi: ((Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions AND Inpatients AND Hospitalization AND Logistic Models AND Risk Factors) OR (Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions AND Hospitals AND Risk Factors) OR (Drug Therapy AND Risk Assessment AND Pharmacy Service, Hospital AND Hospitals) OR (Adverse Drug Events AND Adverse Drug Reactions AND Medication Errors AND Risk)) AND (Systematic Review OR Meta-Analysis).

As publicações foram comparadas com os critérios de inclusão para determinar a sua relevância temática em atender os objetivos do presente estudo: (I) caracterizar possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de EAM (II) ser uma revisão sistemática ou meta-análise; (III) estar em inglês, português ou espanhol; (IV) avaliar dados relacionados a pacientes hospitalizados. Foram excluídas as publicações que: (I) caracterizaram-se como revisões narrativas, opiniões de especialistas, editoriais, *overview* e revisões sem uma estratégia de busca transparente; (II) restringiram a análise a determinadas classes de medicamentos; (III) limitaram a análise a grupo de pacientes ou quadro clínico específicos; (IV) apresentaram como desfecho somente a apreciação de EM; (V) estavam duplicadas; (VI) não disponibilizaram o resumo e o texto na íntegra para leitura.

Após a busca sistemática, foi realizada uma análise descritiva dos artigos, dividida em três etapas: avaliação de títulos, de resumos e por último, de textos completos. Esse processo de triagem foi realizado por dois pesquisadores distintos, de acordo com os critérios definidos. A avaliação de um terceiro pesquisador foi solicitada quando houve discordância. Para a etapa de seleção foi utilizado o aplicativo da web Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>)<sup>8</sup>. Para a avaliação dos títulos, os critérios de elegibilidade considerados foram os de inclusão, já para análise dos resumos e textos completos foram os de exclusão.

A avaliação crítica dos relatos incluídos foi feita por apenas um autor e usando a recomendação PRISMA. Os 27 itens da lista de verificação foram julgados quanto à ocorrência nas revisões sistemáticas. Alguns itens – 14, 15, 16 e 21, 22, 23 – aplicam-se principalmente a meta-análises, e, dessa forma, a pontuação máxima dos estudos poderia ser de 21 (revisões sistemáticas) ou 27 (meta-análises) pontos<sup>9,10</sup>. O intuito principal dessa análise foi evidenciar os critérios do PRISMA atendidos por cada estudo, bem como as lacunas na qualidade dos relatos.

Os estudos que atenderam aos critérios determinados para extração de dados passaram por uma análise temática e a partir da leitura intensiva, foram levantados os fatores de risco para EAM listados nos resultados das pesquisas. Considerou-se os fatores de risco que estiveram presentes em pelo menos duas revisões sistemáticas, bem como que apresentaram medidas de frequência/prevalência ou dados estatisticamente significantes.

Os estudos que satisfizeram os critérios de inclusão para a extração de dados foram cuidadosamente examinados quanto às seguintes variáveis: o idioma, o ano de publicação, o país de realização do estudo, a população estudada, os objetivos, as estratégias de busca, as bases de dados pesquisadas, o número e os tipos de estudos revisados, os resultados obtidos, o método de análise, as principais limitações e as conclusões.

## Resultados

A busca resultou em 343 publicações, das quais 43 foram excluídas por serem textos repetidos. Dessa forma, 300 títulos foram avaliados na primeira etapa. Desses, 264 foram rejeitados por não atenderem aos critérios de inclusão. Os 36 estudos restantes passaram pela leitura dos seus resumos, e nesta segunda etapa 17 foram consideradas revisões sistemáticas potencialmente relevantes para avaliação do texto completo. Após a leitura completa, 11 publicações satisfizeram os critérios e foram incluídas na *overview*. A **Figura 01** detalha o processo de seleção em cada uma das três etapas de avaliação.



As características das revisões incluídas estão descritas na **Tabela 01**, já a avaliação crítica das publicações incluídas está na **Tabela 02**. Todas as revisões foram publicadas em inglês, no período entre 2007 e 2019. Os estudos foram produzidos principalmente por autores da Europa. A população estudada por cada revisão incluiu pacientes hospitalizados em diferentes faixas etárias.

No tocante às bases de dados consultadas, as mais frequentes foram Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Excerpta Médica dataBASE (Embase) e Scopus, além disso, o número de estudos incluídos nas revisões variou de quatro a 135. Apenas uma das 11 publicações realizou meta-análise<sup>11</sup>, ademais as revisões incluídas apresentaram uma série de limitações, cuja ressalva torna-se válida para a avaliação dos riscos de viés.

Nove publicações incluídas na overview apresentaram classes de medicamentos com uma associação positiva para o desenvolvimento de eventos adversos. Foram observadas que 17 classes de medicamentos, em ordem decrescente do número de revisões sistemáticas que as apresentaram, estão associadas a EAM: Cardiovasculares (08), Antimicrobianos (07), Medicamentos para doenças obstrutivas das vias aéreas (07), Anticoagulantes Antitrombóticos (06), Diuréticos (06), Antidiabéticos (05), Anti-inflamatório Não Esteroidais (AINES) (05), Opiáceos (05), Antiepilépticos (04), Corticosteroides (04), Quimioterápicos (04), Antidepressivos (03), Antipsicóticos (03), Agentes SNC (Sistema Nervoso Central) (03), Gastrointestinais (02), Fluidos Intravenosos (02) e Vitaminas (02). Cabe discorrer que a distribuição das classes de medicamentos utilizada foi baseada no Sistema de Classificação Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)<sup>20</sup>.

Ressalta-se ainda que três publicações associaram a prescrição de medicamentos de baixo risco ou alto risco ao desenvolvimento de EAM<sup>12,15,16</sup>. Uma publicação expôs como medicamentos de alto risco, os medicamentos presentes nos 28 estudos incluídos em sua revisão, com uma prevalência de 73,6% para os desfechos EAM, RAM, EM e Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM)<sup>15</sup>. Importante definir que, os PRM são qualquer evento indesejável, que envolve ou se suspeita envolver a terapia medicamentosa, interferindo ou podendo interferir nas metas desejadas para o paciente<sup>21</sup>. Já outro estudo, embora tenha incluído medicamentos de alto risco como um fator para EAM, com prevalência de 88%, não definiu com clareza tais medicamentos<sup>12</sup>. Além disso, a revisão que expôs os medicamentos de baixo risco, não especificou quais foram os itens considerados, mas sim a quantidade prescrita relacionada ( $\geq 1$ )<sup>16</sup>. Por fim, dois trabalhos associaram a utilização de medicamentos de índice terapêutico estreito com o desenvolvimento de EAM<sup>15,18</sup>.

Oito revisões sistemáticas e uma metanálise estabeleceram relação positiva entre o número de medicamentos prescritos e o desenvolvimento de EAM<sup>11-16,18,22,23</sup>. O número de medicamentos descritos variou de 3 a  $\geq 10$ , no entanto, algumas publicações não descreveram quantidade, fazendo menção apenas ao aumento do número de medicamentos como um fator de risco.

Cinco estudos apresentaram análise de regressão logística para determinar a significância da variável número de medicamentos<sup>11,14,16</sup>. Dos referidos estudos, a metanálise, a partir de uma análise univariável considerou que a polimedicação na admissão contribuiu significativamente para a ocorrência de EAM (OR: 1,21; IC 95%: 1,03-1,44; p: 0,024) e EAM Evitáveis (OR: 1,85; IC 95%: 1,34-2,56; p: 0,000). Nesse mesmo estudo, EAM evitáveis foram associados a danos mais graves do que EAM não

evitáveis (54% vs. 32%,  $p < 0,05$ )<sup>11</sup>. Num outro estudo, o fator de risco número de medicamentos foi associado a RAM e a PRM. Para RAM, a única variável estatisticamente significante (modelo bi e multivariado) em todas as publicações foi o aumento do número de medicamentos prescritos, por vezes associado a um número superior a cinco. De maneira semelhante, para PRM, os estudos inferiram o aumento do número de medicamentos prescritos, maior ou igual a cinco, como fator de risco para PRM em ambos os modelos estatísticos (uni e multivariado)<sup>16</sup>. Nesse sentido, na revisão que avaliou modelos de risco preditivos para EAM, oito instrumentos consideraram número de medicamentos prescritos como uma variável estatisticamente significante.<sup>14</sup> Os demais estudos utilizaram medidas de frequência, variando de 35,7% a 76,5%, para associar número de medicamentos prescritos a EAM.<sup>12,13,15,18</sup> Por fim, duas publicações por meio de análise univariada e multivariada, comprovaram que a variável número de medicamentos prescritos está associada ao desenvolvimento de RAM.<sup>22,23</sup>

Sete revisões sistemáticas e uma metanálise estabeleceram relação positiva entre a idade e o desenvolvimento de EAM<sup>11-15,18,22,23</sup>. A idade variou de 53 a  $\geq 84$ , no entanto, algumas publicações não descreveram faixa etária, fazendo menção apenas ao aumento da idade como um fator de risco.

Cinco estudos apresentaram análise de regressão logística para determinar a significância da variável idade<sup>11,14,15,22,23</sup>. Dos referidos estudos, a metanálise, a partir de uma análise univariável considerou que a idade contribuiu significativamente para a ocorrência de EAM e EAM Evitáveis. Nesse mesmo estudo, pacientes com idade  $\geq 77$  anos experimentaram mais EAM (OR: 2,12; IC 95%: 1,70-2,65; p: 0,000) e EAM Evitáveis (OR: 2,55; IC 95%: 1,69-3,84; p: 0,000) em comparação as outras faixas etárias<sup>11</sup>. Um outro estudo mensurou a idade como um fator de risco associado ao desenvolvimento de PRM, relevante observar que a associação positiva apresentou uma prevalência de 36,8%, enquanto a associação negativa uma prevalência de 18,4%. Para a última foi realizada uma análise multivariável, que verificou que a idade não foi um fator de risco independente para PRM<sup>15</sup>. Além disso, da revisão que avaliou modelos de risco preditivos para EAM, quatro instrumentos consideraram a idade como uma variável estatisticamente significante<sup>14</sup>. Por fim, corroborando com esses dados, uma publicação por meio de análise univariada demonstrou que a idade é uma fator de risco para RAM<sup>23</sup>. Outrossim, um estudo reconheceu a idade como um preditor independente para RAM, aplicando-se análise de regressão logística univariada e multivariada<sup>22</sup>.

Seis revisões sistemáticas estabeleceram relação positiva entre comorbidades e o desenvolvimento de EAM.<sup>12-15,22,23</sup> Esses estudos apresentaram a variável descrita como comorbidade, no entanto, em nenhuma das publicações houve a definição da quantidade ou dos tipos. Já dois estudos primários de uma dessas revisões trouxe também a variável definida como Índice de Comorbidade de Charlson (ICC), o qual é composto por vinte condições clínicas selecionadas empiricamente com base no efeito sobre o prognóstico de pacientes internados num serviço de medicina geral dos Estados Unidos<sup>14</sup>.

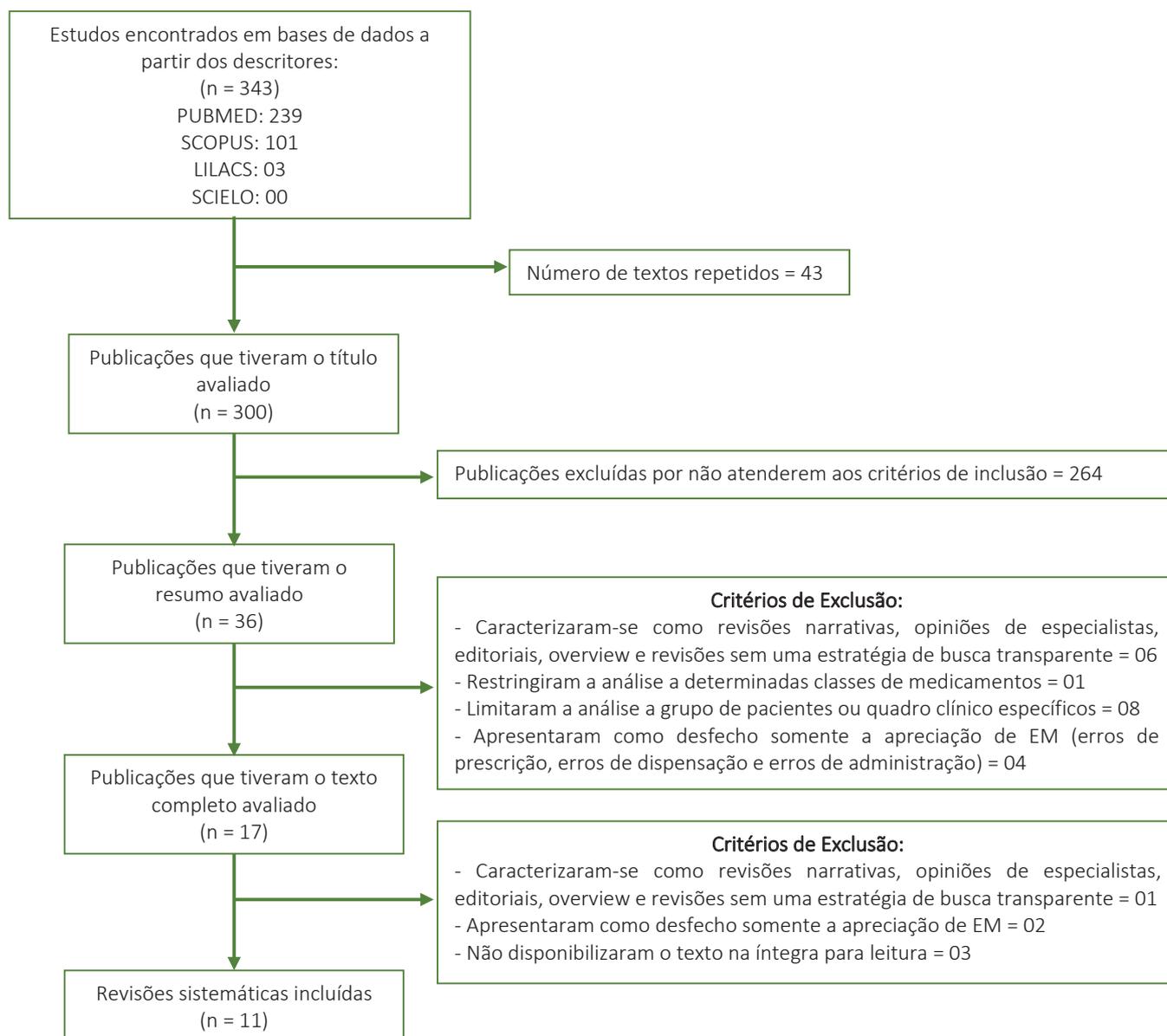
Nesse sentido, ao se especificar as comorbidades, alteração na função hepática<sup>12-15</sup>, alteração na função renal<sup>12-15,18,22,23</sup>, demência<sup>13,14</sup>, hiperlipidemia<sup>13,14</sup>, insuficiência cardíaca<sup>13,14</sup> e depressão<sup>12,13</sup> foram associadas de forma positiva a ocorrência de eventos adversos. Destaca-se que em três estudos não foram

estabelecidos parâmetros que definissem de maneira precisa a insuficiência hepática (IH)<sup>12-14</sup>, em contrapartida uma publicação definiu a alteração da função hepática quando associada a medicamentos que causam danos ao fígado<sup>15</sup>. Já para a função renal, cinco revisões não estabeleceram parâmetros que a definissem<sup>12,13,18,22,23</sup>, no entanto, um estudo primário de uma revisão definiu a insuficiência renal (IR) quando a taxa da filtração glomerular for  $\leq 60\text{ml/min}$ <sup>14</sup>, de maneira semelhante um estudo primário de outra revisão sugeriu o cálculo do *clearance* de creatinina para avaliação da função renal, essa mesma revisão apontou a alteração da respectiva função quando associada a medicamentos que causam danos aos rins<sup>15</sup>.

Três revisões sistemáticas associaram história de alergia a ocorrência de EAM<sup>12,15,22</sup>. Um desses estudos demonstrou por meio de análise de regressão logística univariável e multivariável,

que alergia é um preditor independente para RAM<sup>22</sup>. Além disso, embora as outras duas publicações tenham apresentado relação positiva com EAM, uma delas exibiu a prevalência de 2,6% com associação negativa a EAM<sup>15</sup>. Nesse sentido, quatro estudos estabeleceram uma relação positiva entre TI (Tempo de Internação) e EAM<sup>12,14,15,22</sup>, ressaltando-se que um deles realizou análise de regressão logística univariável e multivariável<sup>22</sup>, porém somente um estudo primário de um das referidas publicações apresentou o número de dias ( $\geq 12$ ) que foram considerados como fator de risco<sup>14</sup>. Em conclusão, cinco publicações associaram o sexo feminino ao desenvolvimento de EAM<sup>13-15,18,22</sup> e conquanto todas tenham feito uma associação positiva, um dos estudos expôs uma prevalência de 5,2% com associação negativa a eventos adversos<sup>15</sup>.

**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos da *Overview*.



**Tabela 01.** Descrição das revisões sistemáticas incluídas na *overview*. (Continua)

Autor/Ano	Objetivos	População Nº de estudos incluídos	Desenho dos estudos	Desfechos	Nº de estudos/desfechos	Resultados	Limitações
<b>Alghamdi et al. (2019)<sup>19</sup></b>	Revisar estudos empíricos que examinaram prevalência/natureza de EM e EAM Evitáveis em UTI pediátrica e neonatal.	Crianças ≤18 anos 35	EP, ER e ET	EM e EAM Evitáveis	15/EM e EAM Evitáveis em UTI pediátrica 10/EM e EAM Evitáveis em UTI neonatal 4/EM e EAM Evitáveis em UTI pediátrica e neonatal	Erros de prescrição e de administração foram os mais comuns. Entretanto, o erro de dosagem apresentou maior frequência. Agentes anti-infecciosos estavam comumente envolvidos com EM / EAM evitáveis, tanto na UTI pediátrica como na neonatal.	Capacidade limitada de realizar meta-análise, devido a heterogeneidade dos estudos incluídos. Houveram apenas publicações em inglês e, portanto, termos de pesquisa em outros idiomas podem ter sido perdidos.
<b>Alshakrah et al. (2019)<sup>12</sup></b>	Descrever ferramentas de avaliação usadas por farmácias hospitalares para avaliar a prioridade e/ou a complexidade do paciente.	Todas as idades 19	EQuali, EQuantí, ou mistos de ferramentas de avaliação farmacêutica utilizadas no ambiente hospitalar.	Não se aplica	Não se aplica	88% das ferramentas foi projetada para identificar os pacientes com maior risco de RAM, EAM ou EM e para orientar a assistência farmacêutica adequada. 59% das ferramentas foram validadas. Os principais fatores de risco foram: medicamentos de alto (88%), medicamentos que requerem monitoramento (88%), polimedicação (76,5%), uso de nutrição parenteral total / sonda nasogástrica (17,6%), medicamentos de alto custo e número de medicamentos intravenosos e não licenciados (6%).	Somente estudos em inglês e busca bibliográfica realizada apenas por 1 autor.
<b>Falconer; Barras; Cottrell (2018)<sup>14</sup></b>	Avaliar os modelos desenvolvidos para prever o risco de EAM em pacientes adultos internados.	≥15 anos 11	EP e ER de Coorte de modelos de risco preditivo desenvolvidos com regressão logística multivariada e validação interna.	EAM	11/EAM	Dez estudos descreveram o desenvolvimento de um novo modelo, enquanto um estudo revalidou e atualizou um escore existente. Os estudos usaram diferentes definições para o desfecho, mas foram sinônimos ou intimamente relacionados a EAM. Quatro estudos realizaram validação externa, cinco validados internamente e dois estudos não validaram seu modelo. Nenhum estudo avaliou o impacto dos escores de risco nos resultados dos pacientes.	Análise de regressão logística multivariada como critério de inclusão. Foco da discussão na qualidade dos modelos preditivos de risco, ao invés dos fatores de risco para EAM.
<b>Mudigubba et al. (2018)<sup>22</sup></b>	Revisar a literatura para determinar os fatores de risco para RAM na população adulta e idosa.	Adultos (sem faixa etária específica) e Idosos (≥85 anos) 11	Estudos com uma definição explícita de RAM e / ou uma avaliação explícita de causalidade, bem como uma descrição clara do método usado para a identificação de RAM.	RAM	4/RAM na população adulta 6/RAM na população idosa	Fatores de risco mensuráveis para RAM: polimedicação, comorbidades, tempo de internação, idade, insuficiência renal, história de RAM e sexo. Polimedicação foi o fator de risco independente para RAM mais frequentemente documentado. O comprometimento renal não apresentou diferença em pacientes adultos e idosos com relação ao seu risco. O sexo é um preditor independente de RAM evidenciado em uma quantidade insignificante de estudos. O envelhecimento aumenta o risco de RAM em associação com várias doenças e número de medicamentos.	O número de estudos selecionados foi baixo, pois muitos deles foram excluídos por não mencionar os tamanhos das amostras. Muitos estudos falharam em dar a explicação adequada para a não significância dos fatores de risco.

**Tabela 01.** Descrição das revisões sistemáticas incluídas na *overview*. (Continua)

Autor/Ano	Objetivos	População Nº de estudos incluídos	Desenho dos estudos	Desfechos	Nº de estudos/ desfechos	Resultados	Limitações
<b>Andrade et al. (2017)<sup>16</sup></b>	Identificar os fatores de risco para RAM em pacientes pediátricos internados.	<18 anos 7	EP de Coorte	RAM	6/RAM	O único fator de risco observado em todos os estudos foi o aumento do número de medicamentos prescritos. Outros fatores foram: aumento do tempo de internação ou do número de medicamentos prescritos de baixo ou alto risco, uso de anestesia geral e diagnóstico oncológico. A incidência cumulativa de RAM foi de 16,4% (IC: 95%: 15,6 a 17,2). O principal responsável pela identificação das RAM foi o farmacêutico e a categoria dominante entre as RAM foram os distúrbios gastrointestinais. Além disso, analgésicos, agentes antibacterianos e corticosteroides foram as classes de medicamentos comumente associadas às RAM.	Avaliou somente crianças. RAM foi o único desfecho avaliado. Não foi possível realizar uma meta-análise, devido as discrepâncias e heterogeneidades.
<b>Suggett; Marriott (2016)<sup>15</sup></b>	Determinar evidências para fatores de risco mensuráveis que predispoem os pacientes à necessidade de uma intervenção farmacêutica clínica em seu tratamento.	>16 anos 38	Estudos primários e revisões da literatura.	Risco para PRM com necessidade de intervenção farmacêutica	38/Fatores de risco para PRM 28/ Medicamentos de risco para PRM	Os dez fatores de risco mais frequentemente associados a PRM que podem potencialmente levar a uma intervenção farmacêutica hospitalar são: prescrição de certos medicamentos ou classes de medicamentos, polimedicação, pacientes idosos, sexo feminino, função renal deficiente, presença de comorbidades múltiplas, tempo de internação do paciente, história de alergia ou sensibilidade a medicamentos, problemas de adesão do paciente e função hepática deficiente. As dez classes de medicamentos mais associadas à PRM que levam a uma intervenção farmacêutica hospitalar são: antimicrobianos intravenosos, trombolíticos / anticoagulantes, agentes cardiovasculares, agentes do SNC, corticosteroides, diuréticos, quimioterapia, insulina / hipoglicemiantes, opiáceos e antiepiléticos.	Exclusão de fatores de risco qualitativos.
<b>Boeker et al. (2015)<sup>11</sup></b>	Identificar características dos pacientes/ tipos de medicamentos utilizados associados a EAM, sugerir áreas-alvo para reduzir os danos e implementar intervenções focadas.	≥18 anos 4	EP de coortes randomizados multicêntricos.	EAM Evitáveis e Não-evitáveis	4/EAM Evitáveis e Não-evitáveis	Pacientes com idade ≥ 77 anos experimentaram mais EAM Evitáveis e Não-evitáveis em comparação com pacientes com idade ≤ 52 anos. A polimedicação na admissão aumentou o risco de EAM Evitáveis e Não-evitáveis. EAM Evitáveis foram associados a danos mais graves do que EAM Não-evitáveis. Os cinco primeiros medicamentos de alto risco foram antibióticos, sedativos, anticoagulantes, diuréticos e anti-hipertensivos.	Retirou TI da análise e seleção dos fatores de risco limitada a estudos com pacientes individuais.

**Tabela 01.** Descrição das revisões sistemáticas incluídas na *overview*. (Continua)

Autor/Ano	Objetivos	População Nº de estudos incluídos	Desenho dos estudos	Desfechos	Nº de estudos/desfechos	Resultados	Limitações
<b>Saedder et al. (2015)<sup>23</sup></b>	Revisar sistematicamente as evidências sobre a relação entre os fatores de risco relacionados ao paciente e o desenvolvimento de RAM graves.	Adultos (sem faixa etária específica) e Idosos (≥65 anos) 26	EO e a maioria deles EP. Um estudo caso-controle foi incluído e um continha pacientes psiquiátricos.	RAM causando e/ou durante a hospitalização	19/RAM causando hospitalização 5/RAM durante a hospitalização 2/RAM causando e durante a hospitalização	4% de pacientes apresentaram RAM. A frequência de RAM graves variou de 0,5 - 23,6% dos pacientes. Nos estudos que investigaram exclusivamente a população idosa, a frequência de RA graves foi de 11,9%. Os fatores de risco mais frequentemente investigados foram: sexo, idade, comorbidade, número de medicamentos e função renal prejudicada	Heterogeneidade das populações em estudo em relação à idade, tamanho e comorbidades, não possibilitando a realização de meta-análise. Natureza descritiva da maioria dos relatórios e, portanto, a falta de grupo de controle. A maioria dos estudos incluídos foram transversais e, como tal, investigaram a relação imediata entre exposição a medicamentos e RAM. Não foi possível avaliar adequadamente a influência das variáveis independentes, o caráter confundidor destas e as possíveis interações entre elas. Não se avaliou formalmente o risco de viés.
<b>Alhawassi et al. (2014)<sup>13</sup></b>	Revisar a literatura para estimar a prevalência de RAM em idosos sob cuidados agudos e identificar fatores associados a um risco aumentado de RAM.	Idosos (≥65 anos) 14	EO, incluindo grandes ER de coortes de dados administrativos a EP menores no cenário clínico.	RAM	14/RAM causando e durante a hospitalização	A prevalência média de RAM em idosos nos estudos incluídos foi de 11,0% (IC 95%: 5,1% - 16,8%). A prevalência média de RAM que levou à hospitalização foi de 10,0% (IC 95%: 7,2% -12,8%), enquanto a prevalência de RAM que ocorreu durante a hospitalização foi de 11,5% (IC 95%: 0% -27,7%). Houve grande variação na prevalência geral de RAM, de 5,8% a 46,3%. Sexo feminino, aumento da complexidade da comorbidade e aumento do número de medicamentos foram todos significativamente associados a um risco aumentado de RAM.	A qualidade dos estudos incluídos variou bastante, nenhum estudo atendeu completamente aos critérios de inclusão, apenas três estudos relataram cálculos do tamanho da amostra e a heterogeneidade dos estudos incluídos limitou a capacidade de reunir dados e fornecer estimativas resumidas da prevalência de RAM em toda a população da revisão.
<b>Saedder et al. (2014)<sup>17</sup></b>	Realizar uma pesquisa bibliográfica para definir medicamentos que causam EM graves e compilar uma lista contendo os identificados como de alto risco.	Adultos (sem faixa etária específica) 135	Dos 74 artigos, 36 eram relatos de um ou mais casos e os demais eram EE. As outras 61 referências foram obtidas da NAPRC, da página inicial da PIA e do DPSD.	EM graves	21/EM Fatais 44/EM Não Fatais	47% de todos os EM graves foram causados por sete medicamentos ou classes de medicamentos: metotrexato, varfarina, AINEs, digoxina, opioides, ácido acetilsalicílico e betabloqueadores. 30 medicamentos ou classes de medicamentos causaram 82% de todas os EM. Os dez principais medicamentos envolvidos em eventos fatais foram responsáveis por 73% de todos os medicamentos identificados.	O número de EM fatais constituiu grande parte do número total de EM, ademais a frequência de EM graves causadas por alguns medicamentos foi muito alta em comparação com a frequência de uso desses medicamentos. Outra limitação foi que os medicamentos que estão no mercado há muitos anos aparecerão um número maior de vezes, apesar do declínio no uso clínico em comparação com os medicamentos mais novos.

**Tabela 01.** Descrição das revisões sistemáticas incluídas na *overview*. (Conclusão)

Autor/Ano	Objetivos	População Nº de estudos incluídos	Desenho dos estudos	Desfechos	Nº de estudos/ desfechos	Resultados	Limitações
Krahenbuhl-Melcher et al. (2007) <sup>18</sup>	Realizar uma pesquisa bibliográfica relatando a frequência de EM e / ou RAM em pacientes hospitalizados.	Não especificou faixa etária 77	Estudos de frequência	EM, RAM e EAM	35/EM 46/RAM ou EAM 4/EM e EAM	35 artigos relataram as frequências de EM, 46 artigos relataram frequências de RAM ou EAM em pacientes hospitalizados. Quatro estudos relataram EM e EAM. Os fatores de risco mais importantes para EM incluíram a falta de informação sobre medicamentos ou sobre os pacientes a serem tratados, erros nos prontuários e / ou na documentação do enfermeiro e serviços de farmácia inadequados ou descentralizados. Fatores de risco importantes para RAM e EAM relatados incluíram polimedicação, sexo feminino, administração de medicamentos com faixa terapêutica estreita, eliminação renal de medicamentos, idade > 65 anos e administração de anticoagulantes ou diuréticos.	-

AINEs = Anti-inflamatórios Não Esteroides, DPSD = Banco de dados Dinamarquês de Segurança do Paciente, EA = Eventos Adversos EAM = Eventos Adversos a Medicamentos, EE = Estudo(s) Epidemiológico(s), EM = Erros de Medicação, EO = Estudo(s) Observacional(is), EP = Estudo(s) Prospectivo(s), EQuali = Estudo(s) Qualitativo(s), EQuanti = Estudo(s) Quantitativo(s), ER = Estudo(s) Retrospectivo(s), ET = Estudo(s) Transversal(is), IC = Intervalo de Confiança, NAPRC = National Agency for Patients Rights and Complaints, PIA = The Patient Insurance Association, RAM = Reações Adversas a Medicamentos, SNC = Sistema Nervoso Central, TI = Tempo de Internação, UTI = Unidade de Terapia Intensiva.

## Discussão

Utilizando a recomendação PRISMA, conforme se verifica na **Tabela 02**, foi possível detectar que as revisões apresentaram conformidade adequada com alguns critérios, como descrição das fontes utilizadas, os processos de extração dos dados, além da caracterização dos estudos selecionados e a apresentação das próprias limitações. Entretanto, alguns problemas de relato foram constatados, dado que nem todas as revisões apresentaram os critérios de elegibilidade com clareza, ou realizaram seleção do estudo por revisão pareada, ou mesmo disponibilizaram o protocolo da pesquisa. Esses fatos preocupam, uma vez que implicam em forte risco de viés aos estudos, podendo produzir erros e conclusões equivocadas.

Ao se considerar as 17 classes de medicamentos associadas ao risco de EAM identificadas nesta *overview*, verifica-se que ainda é incipiente na literatura a descrição precisa do risco de cada classe, isoladamente e em associações, assim como a comparação entre fármacos que pertencem a um mesmo grupo. Entretanto, um estudo recente em hospitais do Reino Unido, apontou por meio de análise multivariada que antimicrobianos sistêmicos (*odds ratio* ajustada 1,44, intervalo de confiança de 95% 1,08-1,92) e medicamentos para epilepsia estão associados de forma independente com o ocorrência de PRM (*odds ratio* ajustada 1,61, Intervalo de confiança de 95% 1,16-2,25), o que corrobora com a presente *overview*<sup>24</sup>.

Em relação ao número de medicamentos, verifica-se que a polimedicação aumenta a probabilidade de RAM, de EM, de interações medicamentosas, interações medicamento-doença, quedas, TI e mortalidade<sup>25-27</sup>, além de dificultar a adesão ao tratamento, configurando um fator de risco independente para o desenvolvimento de EAM<sup>15</sup>. Por isso, os pacientes hospitalizados em polimedicação, mais do que quaisquer outros, devem ser monitorados e orientados corretamente quanto ao uso de seus medicamentos<sup>28</sup>.

Ao se discorrer sobre a variável idade, verificou-se nesta *overview* que as revisões incluíram pessoas com idade mais avançada, a partir de 53 anos. Entretanto, algumas pesquisas indicam que a idade avançada isoladamente não representa um fator de risco independente para EAM, e que esta probabilidade se encontra associada a outras variáveis que caracterizam o estado geral de saúde do idoso, como a presença de comorbidades, a polimedicação, uso de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) e a qualidade da adesão ao tratamento<sup>29-31</sup>. Destaca-se que MPI são aqueles medicamentos que devem ser evitados ou utilizados com cautela pelos idosos, visto que os riscos relacionados a sua utilização são maiores que os benefícios, principalmente frente a outras alternativas terapêuticas disponíveis<sup>32</sup>.

Em vista disso, a presença de comorbidades tende a potencializar os riscos de EAM. Assim, os idosos representam o grupo mais vulnerável a isso devido às inúmeras doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento, como dislipidemia, hipertensão, diabetes, depressão, entre outras condições menos frequentes entre os jovens<sup>33</sup>. Por sua vez, a apresentação simultânea de vários diagnósticos requer o uso concomitante de múltiplos medicamentos, o que implica em forte associação entre essas três variáveis (idade, comorbidades e número de medicamentos) e na dificuldade de se investigar os riscos isoladamente. Nesse sentido, são necessários mais estudos para se elucidar a real contribuição de cada fator para a ocorrência dos EAM.

Entre as comorbidades, a IR está fortemente relacionada a EAM, em razão do risco de nefrotoxicidade induzida por medicamentos. Essa é desenvolvida quando um indivíduo que apresenta uma série de suscetibilidades à disfunção renal é exposto a um fármaco ou metabólito nefrotóxico. Situação muito comum de ocorrer em idosos e pacientes em polimedicação, devido à sobrecarga do metabolismo renal para eliminação dos fármacos, além do risco de interações medicamentosas<sup>34</sup>. Somado aos fatores de risco relacionados às características do paciente, classes específicas de

medicamentos podem contribuir para o desenvolvimento de lesão renal, incluindo anti-hipertensivos bloqueadores do sistema renina-angiotensina, antimicrobianos, quimioterápicos, analgésicos, soluções de contraste, imunossuppressores e preparações à base de plantas ou que contenham metais pesados<sup>35</sup>. Outra comorbidade bastante frequente nas investigações de EAM é a IH. Semelhante ao comprometimento renal, alguns estudos demonstram que a disfunção hepática indica um risco aumentado de EAM quando medicamentos específicos são utilizados, isso inclui antimicrobianos, anticonvulsivantes, estatinas, anticoagulantes, inibidores da bomba de prótons, anestésicos inalatórios, AINES, entre outros<sup>36</sup>.

No que tange ao TI, esta *overview* não conseguiu encontrar um direcionamento de como se deve avaliar a relação entre dias de hospitalização e o risco de EAM, devido ao baixo número de estudos

que utilizaram essa variável como fator de risco. Parece lógico que quanto mais dias internado, maior é a probabilidade de se ter um EAM, e as evidências comprovam essa associação positiva<sup>37</sup>.

Outro fator de risco bastante previsível diz respeito à apresentação de alergias pelo paciente. Da mesma forma, poucos estudos analisados nesta *overview* incluíram esta variável preditiva. Apesar disso, as alergias são RAM imprevisíveis, e o diagnóstico dessa reação pode advir de um evento atual ou do relato do paciente. Algumas reações alérgicas são graves, podendo desencadear uma anafilaxia fatal, enquanto outros indivíduos podem apresentar quadros mais brandos, com sintomas autolimitados. Independente do mecanismo da alergia, o conhecimento dessa característica do paciente quase sempre constitui uma contraindicação absoluta no atendimento hospitalar<sup>38</sup>.

**Tabela 02.** Avaliação crítica das revisões sistemáticas incluídas na *overview*.

Nº	Item	Alghamdi et al. (2019) <sup>19</sup>	Alshakrah et al. (2019) <sup>12</sup>	Falconer; Barras; Cottrell (2018) <sup>14</sup>	Mudigubba et al. (2018) <sup>22</sup>	Andrade et al. (2017) <sup>16</sup>	Suggett; Marriott (2016) <sup>15</sup>	Boeker et al. (2015) <sup>11</sup>	Saedder et al. (2015) <sup>23</sup>	Alhawassi et al. (2014) <sup>13</sup>	Saedder et al. (2014) <sup>17</sup>	Krahenbuhl-Melcher et al. (2007) <sup>18</sup>	n
1	Título	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
2	Resumo estruturado	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	0
3	Justificativa	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
4	Objetivos	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
5	Protocolo e registro	N	N	S	N	N	N	N	N	S	N	N	10
6	Crítérios de elegibilidade	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	10
7	Fontes de informação	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	10
8	Busca	S	S	S	N	S	N	S	N	S	S	N	7
9	Seleção dos estudos	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
10	Processo de coleta de dados	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
11	Lista dos dados	S	S	N	S	S	S	S	S	N	N	S	8
12	Risco de viés em cada estudo	N	S	S	N	S	N	N	N	N	N	N	3
13	Medidas de sumarização	S	N	N	S	N	N	S	N	S	N	S	5
14	Síntese dos resultados	X	X	X	X	X	X	S	X	X	X	X	1
15	Risco de viés entre estudos	X	X	X	X	X	X	N	X	X	X	X	0
16	Análises adicionais	X	X	X	X	X	X	N	X	X	X	X	0
17	Seleção de estudos	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	10
18	Características dos estudos	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	10
19	Risco de viés em cada estudo	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	0
20	Resultados de estudos individuais	S	N	S	S	S	N	S	S	N	N	S	7
21	Síntese dos resultados	X	X	X	X	X	X	S	X	X	X	X	1
22	Risco de viés entre estudos	X	X	X	X	X	X	N	X	X	X	X	0
23	Análises adicionais	X	X	X	X	X	X	N	X	X	X	X	0
24	Sumário da evidência	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
25	Limitações	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	10
26	Conclusões	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
27	Financiamento	N	S	N	N	N	S	S	N	N	S	S	5
<b>T</b>		<b>16/21</b>	<b>16/21</b>	<b>16/21</b>	<b>14/21</b>	<b>16/21</b>	<b>13/21</b>	<b>18/27</b>	<b>14/21</b>	<b>15/21</b>	<b>13/21</b>	<b>15/21</b>	

N = Não, S = Sim, T = Número de requisitos atendidos em relação ao total de requisitos, X = Itens do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) não avaliados, n = Número de estudos que obtiveram "sim" para cada item do PRISMA.



Já a associação do sexo feminino a EAM é incerta na literatura e alguns estudos demonstraram que tal variável não configura um fator de risco independente<sup>31,39</sup>. Ou seja, não é possível afirmar que o maior número de evidências de EAM em mulheres se deve às características fisiológicas do sexo, ou se questões específicas da mulher estão envolvidas nesses resultados, como menstruações, gravidez e menopausa<sup>40</sup>; o uso de contraceptivos orais<sup>41</sup>; a melhor autopercepção de saúde, o que aumenta as queixas de desconfortos, sintomas de doenças e eventos adversos por parte delas<sup>42</sup>, e, conseqüentemente, o número de atendimentos nos serviços de saúde<sup>43</sup>; além de maior número de medicamentos utilizados pelas mulheres em decorrência de todas essas situações<sup>13</sup>. Dessa forma, são necessários mais estudos para elucidar a relação “sexo e EAM” de forma precisa.

A presente *overview* apresenta algumas limitações. Somente três publicações focaram no desfecho EAM propriamente dito, as outras revisões examinaram RAM, EM e a necessidade de intervenção farmacêutica. Apenas uma meta-análise foi incluída. Outra limitação potencial foi à indisponibilidade de algumas informações nos estudos avaliados, o que restringiu a análise de conteúdo. Uma revisão, por exemplo, incluiu diversas ferramentas de escore de risco farmacoterapêutico, mas não discutiu profundamente as variáveis selecionadas por cada uma. Importante destacar que três artigos não foram avaliados, por não apresentarem os textos completos disponíveis.

## Conclusão

Os resultados do presente estudo apontam como risco para o desenvolvimento de EAM durante hospitalização: número de medicamentos prescritos, idade avançada, comorbidades (em especial, IR e IH), alergia associada ao uso de medicamento, sexo feminino e TI. Além disso, 17 classes de medicamentos podem potencializar o risco do paciente, sendo as principais: cardiovasculares, antimicrobianos, medicamentos para doenças obstrutivas das vias aéreas, anticoagulantes/antitrombóticos e diuréticos. Por fim, os fatores de risco para EAM levantados nesta *overview* podem ajudar as equipes hospitalares a direcionarem suas ações de cuidado aos pacientes em maior risco de EAM.

## Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

## Colaboradores

CRM: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual. RSV: Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual. RLM: Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual. RFC: Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual. DTS: Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual.

## Agradecimentos

Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Programa de Pós-Graduação Ciências da Saúde e Biológicas (PPGCSB) e Grupo de Estudos em Geriatria e Gerontologia (GREGG).

## Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

## Referências

1. Council of Europe. Glossary of terms related to patient and medication safety. Comm Expert Manag Saf Qual Heal Care Expert Gr Safe Medicat Pract [Internet]. 2005 May 4 [cited 2020 Oct 28];1–13. Available from: [https://www.who.int/patientsafety/highlights/COE\\_patient\\_and\\_medication\\_safety\\_gl.pdf](https://www.who.int/patientsafety/highlights/COE_patient_and_medication_safety_gl.pdf)
2. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. C Clin Pharmacol [Internet]. 2016 Oct [cited 2020 Oct 28];16(5):481–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6297296/>
3. WHO. The third WHO Global Patient Safety Challenge: Medication Without Harm. world Health Organization [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 28]; Available from: <http://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/>
4. Mekonnen AB, Tariq •, Alhawassi M, Mclachlan AJ, Brien J-AE. Adverse Drug Events and Medication Errors in African Hospitals: A Systematic Review. Drugs Real World Outcomes [Internet]. 2018;5:1–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40801-017-0125-6>
5. America I of M (US) C on Q of HC in, Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To Err is Human: Building a Safer Health System [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press (US); 2000 [cited 2022 Mar 1]. 312 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225182/>
6. Nogueira S, Silva LT, Provin MP, Amaral RG, Ferreira TM, Modesto AC. Eventos adversos a medicamentos: descrição de um processo de busca ativa em um hospital de ensino da Rede Sentinela. 2021;12(1):1–8.
7. Mihajlovic S, Gauthier J, Macdonald E. Patient Characteristics Associated with Adverse Drug Events in Hospital: An Overview of Reviews. Can J Hosp Pharm [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 28];69(4):294–300. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5008425/>
8. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. 2016. p. 5:210.
9. Feres MFN, Flores-Mir C, Lemos M de M, Roscoe MG. Avaliação da qualidade dos relatos de revisões sistemáticas publicadas em periódicos nacionais ortodônticos. Rev Assoc Paul Cir Dent [Internet]. 2016;70(3):290–301. Available from: <http://revodonto.bvsalud.org/pdf/apcd/v70n3/a12v70n3.pdf>



10. Tam WWS, Tang A, Woo B, Goh SYS. Perception of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement of authors publishing reviews in nursing journals: A cross-sectional online survey. *BMJ Open* [Internet]. 2019;9:1–7. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/4/e026271>
11. Boeker EB, Ram K, Klopotoska JE, De Boer M, Creus MT, De Andrés AL, et al. An individual patient data meta-analysis on factors associated with adverse drug events in surgical and non-surgical inpatients. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015 [cited 2020 Oct 28];79(4):548–57. Available from: [/pmc/articles/PMC4386940/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25811111/)
12. Alshakrah MA, Steinke DT, Lewis PJ. Patient prioritization for pharmaceutical care in hospital: A systematic review of assessment tools. *Res Soc Adm Pharm* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2020 Oct 28];15(6):767–79. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1551741118304108?via%3Dihub>
13. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek B, 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* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2020 Oct 28];9:2079–86. Available from: [/pmc/articles/PMC4257024/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25811111/)
14. Falconer N, Barras M, Cottrell N. Systematic review of predictive risk models for adverse drug events in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2020 Oct 28];84:846–64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.13514>
15. Suggett E, Marriott J. Risk Factors Associated with the Requirement for Pharmaceutical Intervention in the Hospital Setting: A Systematic Review of the Literature. *Drugs - Real World Outcomes* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 Oct 28];3:241–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747829/>
16. Andrade PHS, Santos A da S, Souza CAS, Lobo IMF, da Silva WB. Risk factors for adverse drug reactions in pediatric inpatients: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2020 Oct 28];8(6):199–210. Available from: [/pmc/articles/PMC5455844/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111111/)
17. Saedder EA, Brock B, Nielsen LP, Bonnerup DK, Lisby M. Identifying high-risk medication: A systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2014 Mar 27 [cited 2020 Oct 28];70(6):637–45. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-014-1668-z>
18. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-Related Problems in Hospitals: A review of the recent literature. *Drug Saf* [Internet]. 2007 Oct 19 [cited 2021 Aug 5];30(5):379–407. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200730050-00003>
19. Alghamdi AA, Keers RN, Sutherland A, Ashcroft DM. Prevalence and Nature of Medication Errors and Preventable Adverse Drug Events in Paediatric and Neonatal Intensive Care Settings: A Systematic Review. *Drug Saf* 2019 4212 [Internet]. 2019 Aug 13 [cited 2021 Aug 5];42(12):1423–36. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-019-00856-9>
20. WHO. Structure and principles [Internet]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2018 [cited 2022 Feb 28]. Available from: [https://www.whooc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/)
21. Alexandra Calvo-Salazar R, Clave P, David M, Isabel Zapata-Mesa M, María Rodríguez-Naranjo C, Yadira Valencia-Acosta N. Drug-related problems causing hospital admissions in the emergency rooms at of high complexity hospital. *Farm Hosp*. 2018;42(6):228–33.
22. Mudigubba MK, Murthy MK, Swaroop AM, M N, Dahiya S. A SYSTEMATIC REVIEW OF RISK FACTORS OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN HOSPITALIZED PATIENTS. *Asian J Pharm Clin Res* [Internet]. 2018 Oct 7 [cited 2021 Aug 5];11(10):25–9. Available from: <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/27759>
23. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, Bonnerup DK, Brock B. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Aug 5];80(4):808–17. Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.12600>
24. Geeson C, Wei L, Franklin BD. High-risk medicines associated with clinically relevant medication-related problems in UK hospitals: A prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020 Jan 17 [cited 2020 Oct 31];86(1):165–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.14119>
25. Mehndiratta S. Strategies to reduce medication errors in paediatric ambulatory settings. *J Postgrad Med* [Internet]. 2012 Jan [cited 2020 Oct 30];58(1):47–53. Available from: <http://www.jpgmonline.com/text.asp?2012/58/1/47/93252>
26. Smyth RL, Peak M, Turner MA, Nunn AJ, Williamson PR, Young B, et al. ADRIC: Adverse Drug Reactions In Children – a programme of research using mixed methods. *Program Grants Appl Res* [Internet]. 2014 Jun [cited 2020 Oct 30];2(3):1–184. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK262747/>
27. Cadogan C, Ryan C, Gormley G, Passmore P, Francis J, Kerse N, et al. Dispensing appropriate polypharmacy to older people in primary care: a qualitative, theory-based study of community pharmacists' perceptions and experiences. *Int J Pharm Pr*. 2015;23:32.
28. ISMP BRASIL. DESAFIO GLOBAL DE SEGURANÇA DO PACIENTE MEDICAÇÃO SEM DANOS. *Bol ISMP Bras* [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 30];7(1):1–8. Available from: [www.ismp-brasil.org](http://www.ismp-brasil.org)
29. Blix HS, Viktil KK, Reikvam Å, Moger TA, Hjemaas BJ, Pretsch P, et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: Results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2004 [cited 2020 Oct 31];60:651–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15568140/>
30. Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2000 [cited 2020 Oct 31];49(2):158–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10671911/>



31. Camargo AL, Cardoso Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions: A cohort study in internal medicine units at a university hospital. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2006 Feb [cited 2020 Oct 31];62(2):143–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16395559/>
32. Da Silva Praxedes MF, Dos Santos Pereira GC, Da Maia Lima CF, Dos Santos DB, Berhends JS. Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos segundo os Critérios de Beers: revisão sistemática. Cien Saude Colet [Internet]. 2021 Aug 9 [cited 2022 Feb 28];26(8):3209–19. Available from: <http://www.scielo.br/j/csc/a/JnRrJLFrGB95349y8nwk-FyQ/?lang=pt>
33. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. Eur J Intern Med [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2020 Oct 31];19(6):413–20. Available from: <http://www.ejinme.com/article/S0953620507003895/fulltext>
34. Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-Induced Kidney Injury in the Elderly. Drugs and Aging [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2020 Oct 31];34:729–41. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-017-0484-4>
35. POPOVIĆ B, ŠUTIĆ I, BAŠIĆ MARKOVIĆ N. NEPHROTOXIC DRUGS. Acta medica Croat. 2016;70(4–5):309–14.
36. Hamilton LA, Collins-Yoder A, Collins RE. Drug-induced liver injury. In: AACN Advanced Critical Care [Internet]. American Association of Critical Care Nurses; 2016 [cited 2020 Oct 31]. p. 430–40. Available from: <https://aacnjournals.org/aacnacconline/article-abstract/27/4/430/2132/Drug-Induced-Liver-Injury?redirectedFrom=fulltext>
37. Amelung S, Meid AD, Nafe M, Thalheimer M, Hoppe-Tichy T, Haefeli WE, et al. Association of preventable adverse drug events with inpatients' length of stay-A propensity-matched cohort study. Int J Clin Pract [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2020 Oct 31];71(10):1–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ijcp.12990>
38. Smith W. Adverse drug reactions – Allergy? Side-effect? Intolerance? Aust Fam Physician [Internet]. 2013 [cited 2020 Oct 31];42(1/2):12–6. Available from: [https://www.racgp.org.au/download/Documents/AFP/2013/January/February/201301smith\\_william.pdf](https://www.racgp.org.au/download/Documents/AFP/2013/January/February/201301smith_william.pdf)
39. Johnston PE, France DJ, Byrne DW, Murff HJ, Lee B, Stiles RA, et al. Assessment of adverse drug events among patients in a tertiary care medical center. Am J Heal Pharm [Internet]. 2006 Nov 15 [cited 2020 Oct 31];63(22):2218–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17090742/>
40. Mitchell S, Smith R, Waring R. The Menstrual Cycle and Drug Metabolism. Curr Drug Metab [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2020 Oct 31];10(5):499–507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19689246/>
41. Sit DK, Perel JM, Helsel JC, Wisner KL. Changes in Antidepressant Metabolism and Dosing Across Pregnancy and Early Postpartum. J Clin Psychiatry [Internet]. 2008 Apr 15 [cited 2020 Oct 31];69(4):652–8. Available from: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10003509>
42. Ahmed NU, Smith GL, Haber G, Belcon MC. Are Women With Functional Limitations at High Risk of Underutilization of Mammography Screening? Women's Heal Issues [Internet]. 2009 Jan [cited 2020 Oct 31];19(1):79–87. Available from: [https://www.whijournal.com/article/S1049-3867\(08\)00136-9/fulltext](https://www.whijournal.com/article/S1049-3867(08)00136-9/fulltext)
43. Ensom MHH. Gender-Based Differences and Menstrual Cycle-Related Changes in Specific Diseases: Implications for Pharmacotherapy. Pharmacotherapy [Internet]. 2000 May 1 [cited 2020 Oct 31];20(5):523–39. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1592/phco.20.6.523.35161>

