

## Óbitos por eventos adversos a medicamentos no Brasil: Sistema de Informação sobre Mortalidade como fonte de informação

Deaths from adverse drug events in Brazil: Mortality Information System as a source of information

Muertes por eventos adversos a medicamentos en Brasil: el Sistema de Información de Mortalidad como fuente de información

Ana Cristina Marques Martins <sup>1</sup>  
Fabiola Giordani <sup>2</sup>  
Mariana de Castro Gonçalves <sup>2</sup>  
Lusiele Guaraldo <sup>3</sup>  
Suely Rozenfeld <sup>4</sup>

doi: 10.1590/0102-311XPT291221

### Resumo

Os eventos adversos a medicamentos (EAM) são danos aos pacientes relacionados ao uso de medicamentos, parte dos quais pode levar à morte. Os registros de óbitos são fonte importante de informação, quando se empregam os códigos da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) sugestivos de EAM. O estudo identificou os EAM registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), analisando sua distribuição por ano, faixa etária e tipo de evento. Trata-se de um estudo ecológico com coleta de dados retrospectiva de identificação de EAM no SIM, por meio dos códigos da CID-10. O estudo compreendeu óbitos ocorridos no Brasil, de 2008 a 2016. Houve aumento nas proporções de óbitos associados aos EAM de 2008 a 2016, com taxa de mortalidade por 1 milhão de habitantes indo de 8,70 para 14,40 no período. A maioria dos eventos correspondeu aos transtornos mentais e comportamentais em razão do uso de psicofármacos. A maioria dos óbitos (12.311) relacionados a códigos de EAM foram identificados em diversos capítulos da CID-10. Já o capítulo XX, específico para eventos adversos, permitiu identificar parcela menor de óbitos (4.893). As maiores taxas de eventos ocorreram entre indivíduos com 60 anos ou mais (39,8/1 milhão) e crianças menores de um ano (22,0/1 milhão). A identificação de óbitos associados aos EAM, por meio do SIM, constitui uma estratégia importante para a abordagem dos eventos indesejáveis relacionados aos medicamentos. Os óbitos relacionados ao uso de psicofármacos foram os de maior frequência e os idosos foram a faixa etária mais acometida por EAM.

*Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos; Farmacoepidemiologia; Segurança do Paciente; Registros de Mortalidade; Classificação Internacional de Doenças*

### Correspondência

F. Giordani  
Universidade Federal Fluminense.  
Rua Universitária 1619, Niterói, RJ 24033-900, Brasil.  
fabiolagiordani@id.uff.br

<sup>1</sup> Agência Nacional de Saúde Suplementar, Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brasil.

<sup>3</sup> Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>4</sup> Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.



## Introdução

A melhoria da segurança dos pacientes relativa aos medicamentos requer lidar adequadamente com o equilíbrio entre efetividade e segurança na prescrição e no uso dos mesmos. Além disso, exige monitoramento intensivo dos sinais, sintomas e parâmetros laboratoriais, para detectar e avaliar a ocorrência e a gravidade de possíveis eventos adversos <sup>1,2</sup>, visando tratá-los adequadamente.

Nenhum medicamento é isento de risco e nem todos os riscos são conhecidos antes da sua comercialização. Por isso, é necessário prescrevê-los com critérios bem definidos e conhecer os seus efeitos na população, em condições reais de uso <sup>3,4</sup>. Não faltam exemplos de medicamentos retirados do mercado por problemas de segurança, depois de amplamente utilizados <sup>5,6</sup>. A avaliação da segurança dos pacientes quanto aos medicamentos deve ser preocupação constante de gestores e pesquisadores, além da prática clínica.

Pesquisas em diversos países, incluindo o Brasil, têm identificado incidência elevada de eventos adversos a medicamentos (EAM), com proporções que variam entre 2,3% e 21,3%, de acordo com o método de identificação deles <sup>7,8,9,10</sup>. Os EAM relacionados à morte apresentam incidências de 0,05% a 0,44% em ambientes ambulatoriais, e de 0,05% a 0,19% durante a hospitalização <sup>11,12,13,14</sup>.

Nos últimos anos, os sistemas nacionais de informação em saúde têm se tornado importante fonte para a pesquisa em farmacoepidemiologia. Estudos em bases de dados possibilitam a análise de muitos pacientes simultaneamente, com informações em diversos períodos e, muitas vezes, com abrangência nacional <sup>9,15,16,17,18,19,20,21</sup>. Além disso, permitem comparar países que compartilham a mesma codificação dos agravos e condições de saúde, a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) <sup>22</sup>.

Em 2013, o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) visando abordar o conjunto das áreas de atenção à saúde com problemas de redução da qualidade e comprometimento da segurança do paciente, incluindo aqueles relacionados aos fármacos. O programa está em concordância com as ações da Aliança Mundial para a Segurança do Paciente da Organização Mundial da Saúde (OMS), da qual o Brasil é um dos Estados signatários <sup>23,24</sup>. Assim, considera-se oportuno desenvolver um estudo abrangente que permita traçar um panorama da ocorrência de óbitos associados aos EAM, utilizando como fonte de informação o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) <sup>25</sup>.

Diante desse contexto, o estudo tem como objetivo identificar os EAM registrados no SIM, estimando a frequência e analisando sua distribuição por ano, faixa etária e tipo de evento.

## Metodologia

Estudo ecológico com coleta de dados retrospectiva de identificação de EAM no SIM, constituído por todos os óbitos ocorridos de 2008 a 2016, no Brasil.

As informações do SIM são oriundas das Declarações de Óbitos (DO), nas quais são registradas as variáveis sociais, demográficas e de identificação do indivíduo, e as causas do óbito, segundo a CID-10.

As causas registradas na DO são: doenças; estados mórbidos; lesões que produziram a morte ou contribuíram para tanto, além das circunstâncias do acidente ou da violência que produziram essas lesões.

As seguintes variáveis foram selecionadas para o estudo:

- (a) Identificação do indivíduo – sexo, data de nascimento e município de residência;
- (b) Características dos óbitos – data e local de ocorrência do óbito;
- (c) Causas de morte – causa básica (última linha da parte I da DO), causas intermediárias (linhas A, B, C, e D da DO) e outros estados patológicos significativos que contribuíram para a morte, não estando, entretanto, relacionados com o estado patológico que a produziu (parte II da DO).

Considerou-se como EAM qualquer incidente no qual o uso de um medicamento (sintético ou biológico) em qualquer dose, um dispositivo médico, ou um produto nutricional especial (por exemplo, o suplemento dietético, fórmula para lactentes) pode ter resultado em consequências adversas ao

paciente<sup>26</sup>. Esta definição foi empregada por englobar eventos relacionados a medicamentos e vacinas, assim como as intoxicações por medicamentos, embora o estudo não tenha incluído dispositivos médicos e produtos nutricionais.

Para identificar os EAM, foi utilizada uma lista de códigos da CID-10 relacionados ao EAM, elaborada previamente pelas autoras a partir de revisão da literatura e de consultas a especialistas. A descrição detalhada do processo de seleção dos códigos é apresentada no estudo de Martins et al.<sup>21</sup>. A lista compreendeu 595 códigos, classificados em quatro categorias:

- (a) Efeitos adversos – capítulo XX: composta na sua maioria pelos códigos que compreendem “Efeitos adversos de drogas, medicamentos e substâncias biológicas usadas com finalidade terapêutica” (Y40-Y57);
- (b) Intoxicações – onde foram alocados os códigos referentes à Intoxicação por ocorrência acidental relacionados aos medicamentos (T36-T50), ao Envenenamento [intoxicação] acidental (Y10-Y13) e ao Envenenamento ou à intoxicação por e exposição de intenção não determinada (X41-X63);
- (c) Vacinas – representadas na maioria por códigos das Causas externas de morbidade e de mortalidade (Y58-Y59), Lesões, envenenamentos e algumas consequências de causas externas (T80.0 e T80.1);
- (d) Efeitos adversos – outros capítulos, agrupados neste estudo para fins de análise. Por exemplo: códigos do capítulo V – Transtornos mentais e comportamentais (F11, F13, F15, F19 e F55), capítulo VI – Doenças do sistema nervoso, capítulo XI – Aparelho digestivo (K 71), capítulo XII – Doenças da pele e do tecido subcutâneo, capítulo XX – Causas (Material Suplementar; [http://cadernos.ensp.fiocruz.br/static//arquivo/supl-e00291221\\_2875.pdf](http://cadernos.ensp.fiocruz.br/static//arquivo/supl-e00291221_2875.pdf)). Foram selecionados os óbitos associados aos EAM definidos pela presença de, no mínimo, um código CID-10 da lista, nos diferentes campos das causas do óbito, conforme registros do SIM no período do estudo.

Para a análise das proporções de casos de EAM por categoria de eventos, foi necessário atribuir um único código da CID-10 a cada caso de EAM, a partir da seguinte ordem de prioridade, conforme a apresentação no registro de causas da DO: (1) causa básica; (2) causa direta da morte; (3) causas intermediárias de morte; (4) causas da parte II (outros estados patológicos significativos que contribuíram para a morte, não estando, entretanto, relacionados com o estado patológico que a produziu).

O desenvolvimento da base de dados SIM compreendeu duas etapas: (1) análise da documentação dos sistemas e (2) *download* dos arquivos de dados e das tabelas auxiliares.

Foram analisados artigos científicos, dissertações e teses<sup>27,28,29,30</sup> a fim de identificar as características das variáveis e a forma de organização dos arquivos no SIM. Em seguida, foi realizado o *download* das tabelas auxiliares e arquivos de dados em formato DBF disponibilizados no endereço do Departamento de Informática do SUS (DATASUS)<sup>30</sup>, que contém informações da DO. Cada registro do arquivo refere-se a uma declaração de óbito, sem identificação dos indivíduos.

Os arquivos contendo as tabelas auxiliares do sistema com as definições e codificações das variáveis e as tabelas com dados da CID-10 foram acessadas no DATASUS<sup>31,32</sup>.

Foi utilizado o sistema gerenciador de base de dados MySQL Server, versão 8.0 (<https://dev.mysql.com/downloads/mysql/>).

Antes de iniciar as análises, efetuaram-se operações de verificação para avaliar se todos os registros de óbitos foram incorporados à base corretamente. Foram realizadas tabulações no Tabet DATASUS Mortalidade, às quais compararam-se as realizadas com a base de dados construída para o estudo. A seguir foi elaborado um documento de especificação para extração de dados e realizada uma coleta preliminar para exploração inicial dos resultados.

O percentual de não preenchimento das variáveis relativas às causas de morte foi calculado. Como o preenchimento da causa básica de morte é obrigatório, todos os registros apresentavam essa variável. A causa direta de morte teve o menor percentual de não preenchimento (3,4%). As demais variáveis tiveram percentuais de não preenchimento de 22,6% (linha B), 50,9% (linha C), 78,5% (linha D) e 67,8% (parte II).

Os indicadores empregados foram mortalidade proporcional (óbitos associados a EAM/total de óbitos), taxa de mortalidade (óbitos associados a EAM/1 milhão de habitantes) por ano e por categoria de evento, e taxas de mortalidade (óbitos associados a EAM/1 milhão de habitantes) por códigos e faixa etária. O número de óbitos e a população estimada por ano e por faixa etária foram identificados no Tabet DATASUS.

Além dos indicadores, foram descritos eventos mais frequentes por categoria (“Efeitos adversos – capítulo XX”, “Efeitos adversos – outros capítulos”, “Vacinas” e “Intoxicações”). Os dados foram analisados no software R, versão 3.3.2 (<http://www.r-project.org>).

O estudo foi desenvolvido exclusivamente com dados de bases secundárias disponíveis para acesso público e, segundo a *Resolução nº 510/2016* do Conselho Nacional de Saúde (CNS), não é obrigatório seu registro e avaliação ética.

## Resultados

Dos 10.680.168 óbitos registrados no Brasil, de 2008 a 2016, 21.532 estiveram associados a EAM, resultando numa taxa de mortalidade média de 12,06 óbitos por 1 milhão de habitantes. Houve aumento da taxa no período de estudo, passando de 8,70 para 14,40 óbitos por EAM/1 milhão de habitantes. A mortalidade proporcional, no período, passou de 0,15% para 0,23% (Tabela 1).

Do total de óbitos por EAM, 78,4% (16.881) ocorreram em hospitais. Em 46,6% (10.028), o código referente ao EAM foi registrado na causa básica de morte.

A Tabela 2 descreve as taxas de mortalidade no Brasil, de 2008 a 2016, por 1 milhão de habitantes, segundo tipos de EAM. A categoria “Efeitos adversos – outros capítulos” da CID-10 apresentou a maior taxa de mortalidade média no período – 6,90 óbitos por EAM, por 1 milhão de habitantes, seguida pelos “Efeitos adversos – capítulo XX” (2,74), “Intoxicações” (2,39) e “Vacinas” (0,04).

A Tabela 3 apresenta os 20 códigos de EAM mais frequentes, os quais representam 66,7% do total. Doze deles estão incluídos na classificação “Efeitos adversos – outros capítulos”, destacando-se os códigos relacionados aos transtornos mentais, nos quais o código Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas – síndrome de dependência (F19.2) foi responsável por 14,8% dos óbitos por EAM detectados. Outro destaque são os códigos relacionados aos problemas hepáticos, correspondendo a seis (K71.0, K71.6, K71.9, K71.7, K71.1, K71.2) dos 20 códigos mais frequentes.

A Tabela 4 apresenta os cinco códigos mais frequentes por categoria de EAM por faixa etária. Além dos classificados como “Efeitos adversos – outros capítulos”, que estão entre os vinte EAM mais frequentes, conforme descrito anteriormente, destacam-se os classificados como “Efeitos adversos – capítulo XX” associados a fármacos específicos, como antineoplásicos, imunossupressores e anti-coagulantes. Na categoria “Intoxicações”, destacam-se os psicofármacos, e na categoria “Vacinas”, os eventos apresentam baixa frequência e estão relacionados às infecções e às reações adversas.

**Tabela 1**

Mortalidade proporcional e taxa de mortalidade por eventos adversos a medicamentos (EAM), por ano. Brasil, 2008 a 2016\*.

Ano	População estimada **	Total de óbitos ***	Óbitos por EAM	Mortalidade proporcional	Taxa de mortalidade por 1 milhão de habitantes
2008	191.010.274	1.077.007	1.654	0,15	8,70
2009	192.980.905	1.103.088	1.695	0,15	8,78
2010	194.890.682	1.136.947	1.972	0,17	10,12
2011	196.603.732	1.170.498	2.218	0,19	11,28
2012	198.314.934	1.181.166	2.545	0,22	12,83
2013	200.004.188	1.210.474	2.672	0,22	13,36
2014	201.717.541	1.227.039	2.867	0,23	14,21
2015	203.475.683	1.264.175	2.955	0,23	14,52
2016	205.156.587	1.309.774	2.954	0,23	14,40
<b>Total</b>	1.784.154.526	10.680.168	21.532	0,20	12,06

\* Departamento de Informática do SUS <sup>25</sup>;

\*\* População estimada segundo dados do Departamento de Informática do SUS <sup>54</sup>;

\*\*\* Total de óbitos identificados segundo dados do Departamento de Informática do SUS <sup>55</sup>.

**Tabela 2**

Taxa de mortalidade por eventos adversos a medicamentos (EAM), segundo categorias de eventos, por ano. Brasil, 2008 a 2016 \*.

Ano	População estimada **	Categoria CID-10							
		Efeitos adversos – outros capítulos		Efeitos adversos – capítulo XX		Intoxicações		Vacinas	
		n	Taxa	n	Taxa	n	Taxa	n	Taxa
2008	191.010.274	879	4,60	407	2,13	361	1,89	7	0,04
2009	192.980.905	913	4,73	404	2,09	365	1,89	13	0,07
2010	194.890.682	1.080	5,54	425	2,18	462	2,37	5	0,03
2011	196.603.732	1.253	6,37	436	2,22	523	2,66	6	0,03
2012	198.314.934	1.442	7,27	563	2,84	530	2,67	10	0,05
2013	200.004.188	1.609	8,04	606	3,03	449	2,24	8	0,04
2014	201.717.541	1.643	8,15	683	3,39	533	2,64	8	0,04
2015	203.475.683	1.676	8,24	748	3,68	525	2,58	6	0,03
2016	205.156.587	1.816	8,85	621	3,03	508	2,48	9	0,04
<b>Total</b>	<b>1.784.154.526</b>	<b>12.311</b>	<b>6,90</b>	<b>4.893</b>	<b>2,74</b>	<b>4.256</b>	<b>2,39</b>	<b>72</b>	<b>0,04</b>

CID-10: 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças.

\* Departamento de Informática do SUS <sup>25</sup>;\*\* População estimada segundo dados do Departamento de Informática do SUS <sup>54</sup>.**Tabela 3**

Número e proporção de óbitos pelos eventos adversos a medicamentos (EAM) mais frequentes. Brasil, 2008 a 2016 \*.

Código	Descrição	Categoria	n	%
F19.2	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas – síndrome de dependência	Efeitos adversos – outros capítulos	3.189	14,8
Y43.3	Efeitos adversos de outras drogas antineoplásicas	Efeitos adversos – capítulo XX	1.160	5,4
Y43.4	Efeitos adversos de agentes imunossupressores	Efeitos adversos – capítulo XX	899	4,2
F19.9	Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas – transtorno mental ou comportamental não especificado	Efeitos adversos – outros capítulos	821	3,8
X61.0	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes (antiepilépticos) sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte – residência	Intoxicações	815	3,8
D68.3	Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes	Efeitos adversos – outros capítulos	795	3,7
A04.7	Enterocolite devida a <i>Clostridium difficile</i>	Efeitos adversos – outros capítulos	782	3,6
Y44.2	Efeitos adversos de anticoagulantes	Efeitos adversos – capítulo XX	779	3,6
K71.0	Doença hepática tóxica com colestase	Efeitos adversos – outros capítulos	749	3,5
X61.9	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes (antiepilépticos) sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte – local não especificado	Intoxicações	690	3,2
K71.6	Doença hepática tóxica com hepatite não classificada em outra parte	Efeitos adversos – outros capítulos	548	2,5

(continua)

**Tabela 3 (continuação)**

Código	Descrição	Categoria	n	%
Y11.9	Envenenamento (intoxicação) por e exposição a anticonvulsivantes (antiepilépticos), sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte, intenção não determinada – local não especificado	Intoxicações	543	2,5
K71.9	Doença hepática tóxica, sem outra especificação	Efeitos adversos – outros capítulos	486	2,3
Y57.9	Efeitos adversos de droga e medicamento não especificado	Efeitos adversos – capítulo XX	404	1,9
T50.9	Intoxicação por outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e as não especificadas	Intoxicações	344	1,6
L51.2	Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)	Efeitos adversos – outros capítulos	324	1,5
K71.7	Doença hepática tóxica com fibrose e cirrose hepáticas	Efeitos adversos – outros capítulos	319	1,5
K71.1	Doença hepática tóxica com necrose hepática	Efeitos adversos – outros capítulos	279	1,3
K71.2	Doença hepática tóxica com hepatite aguda	Efeitos adversos – outros capítulos	219	1,0
P04.1	Feto e recém-nascido afetados por outros medicamentos utilizados pela mãe	Efeitos adversos – outros capítulos	216	1,0
Outros códigos **			7.171	33,3
<b>Total</b>			<b>21.532</b>	<b>100,0</b>

CID-10: 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças.

\* Sistema de Informação de Mortalidade <sup>25</sup>;

\*\* Representa os óbitos registrados com frequência menor que 1%.

Considerando os diferentes grupos etários, observa-se que as maiores taxas de mortalidade por 1 milhão de habitantes ocorrem entre indivíduos com 60 anos ou mais (39,8/1 milhão), seguidos das crianças menores de um ano (22,0/1 milhão) e dos adultos com 19 a 59 anos (11,9/1 milhão) (Tabela 4).

Em relação à categoria “Efeitos adversos – outros capítulos”, destacam-se as altas taxas de mortalidade por Enterocolites devida a *Clostridium difficile* (A04.7) (5,18/1 milhão de habitantes) entre os menores de um ano, seguidas das taxas por Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes (D68.3) dentro o grupo com 60 anos ou mais (3,29/1 milhão de habitantes) e Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas – síndrome de dependência (F19.2) entre os adultos (2,82/1 milhão de habitantes) (Tabela 4).

Considerando as taxas de mortalidade pelos “Efeitos adversos – capítulo XX”, chamam a atenção os códigos Efeitos adversos de outras drogas antineoplásicas (Y43.3), Efeitos adversos de agentes imunossupressores (Y43.4) e Efeitos adversos de anticoagulantes (Y44.2), em especial para os idosos com 60 anos ou mais (Tabela 4).

A categoria “Intoxicações” apresentou as maiores taxas de mortalidade nos grupos de 60 anos ou mais e 19 a 59 anos, com destaque para códigos relacionados ao uso de psicotrópicos. A categoria “Vacinas” apresentou as menores taxas de mortalidade entre as categorias estudadas, com estimativas maiores no grupo de menores de um ano (Tabela 4).

Tabela 4

Óbitos e taxa de mortalidade/1 milhão de habitantes por eventos adversos a medicamento (EAM) segundo categoria de evento, e códigos da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) mais frequentes, por faixa etária, Brasil, 2008 a 2016.

Capítulos/Código (descrição)	n (%)	Faixa etária (anos)									
		< 1		1-13		14-18		19-59		≥ 60	
		n	Taxa	n	Taxa	n	Taxa	n	Taxa	n	Taxa
<b>Efeitos adversos – outros capítulos</b>	12.311 (100)	528	19,552	164	0,429	275	1,786	7218	6,969	4076	21,211
F19.2 – Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas – síndrome de dependência	3.189 (25,9)	3	0,111	1	0,003	120	0,783	2920	2,819	125	0,650
F19.9 – Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - transtorno mental ou comportamental não especificado	821 (6,7)	1	0,037	2	0,005	34	0,220	733	0,708	44	0,229
D68.3 – Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes	795 (6,5)	1	0,037	6	0,016	4	0,026	152	0,147	632	3,289
A04.7 – Enterocolite devida a <i>Clostridium difficile</i>	782 (6,4)	140	5,184	19	0,050	9	0,058	139	0,134	473	2,461
K71.0 – Doença hepática tóxica com colestase	749 (6,1)	40	1,481	8	0,021	7	0,045	217	0,210	476	2,477
<b>Efeitos adversos – capítulo XX</b>	4.893 (100,0)	30	1,111	138	0,361	102	0,660	1810	1,748	2808	14,612
Y43.3 – Efeitos adversos de outras drogas antineoplásicas	1.160 (23,7)	4	0,148	54	0,141	37	0,239	458	0,442	607	3,159
Y43.4 – Efeitos adversos de agentes imunossupressores	899 (18,4)	0	0,000	16	0,042	18	0,116	419	0,405	446	2,321
Y44.2 – Efeitos adversos de anticoagulantes	779 (15,9)	0	0,000	0	0,000	2	0,013	145	0,140	632	3,289
Y57.9 – Efeitos adversos de droga e medicamento não especificado	404 (8,3)	1	0,037	17	0,044	7	0,045	170	0,164	208	1,082
Y43.1 – Efeitos adversos de antimetabólicos antineoplásicos	111 (2,3)	0	0,000	9	0,024	9	0,058	34	0,033	59	0,307
<b>Intoxicações</b>	4.256 (100,0)	18	0,667	68	0,178	181	1,171	3230	3,119	747	3,887
X61.0 – Auto-intoxicação por e exposição intencional, a drogas anticonvulsivantes (antiepilépticos) sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte – residência	815 (19,1)	0	0,000	4	0,010	30	0,194	718	0,693	61	0,317
X61.9 – Auto-intoxicação por e exposição intencional a drogas anticonvulsivantes (antiepilépticos) sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte – local não especificado	690 (16,2)	0	0,000	4	0,010	24	0,155	603	0,582	59	0,307
Y11.9 – Envenenamento (intoxicação) por exposição a anticonvulsivantes (antiepilépticos), sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte, intenção não determinada – local não especificado	543 (12,8)	1	0,037	8	0,021	18	0,116	408	0,394	106	0,552
T50.9 – Intoxicação por outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e as não especificadas	344 (8,1)	3	0,111	5	0,013	23	0,149	261	0,252	52	0,271
Y11 – Envenenamento (intoxicação) por exposição a anticonvulsivantes (antiepilépticos), sedativos hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte, intenção não determinada – residência	193 (4,5)	0	0,000	1	0,003	9	0,058	134	0,129	49	0,255

(continua)

Tabela 4 (continuação)

Capítulos/Código (descrição)	n (%)	Faixa etária (anos)									
		< 1		1-13		14-18		19-59		≥ 60	
		n	Taxa	n	Taxa	n	Taxa	n	Taxa	n	Taxa
<b>Vacinas</b>	72 (100)	19	0,704	4	0,010	0	0,000	25	0,024	24	0,125
T88.0 – Infecção subsequente à imunização	16 (22,2)	1	0,037	1	0,003	0	0,000	5	0,005	9	0,047
Y59.0 – Efeitos adversos de vacinas antivirais	14 (19,4)	3	0,111	1	0,003	0	0,000	6	0,006	4	0,021
T88.1 – Outras complicações subseqüentes à imunização não classificadas em outra parte	13 (18,1)	3	0,111	0	0,000	0	0,000	4	0,004	6	0,031
Y59.9 – Efeitos adversos de vacina ou substância biológica, não especificada	10 (13,9)	1	0,037	0	0,000	0	0,000	4	0,004	5	0,026
Y58.0 – Efeitos adversos da vacina BCG	6 (8,3)	6	0,222	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000
<b>Total *</b>	21.532	595	22,033	374	0,979	558	3,610	12283	11,861	7655	39,835

\* 67 óbitos não possuíam registro de faixa etária.

## Discussão

O presente estudo identificou, no SIM, 21.532 óbitos relacionados a EAM, resultando numa taxa de mortalidade média, no Brasil, de 12,1 óbitos por 1 milhão de habitantes, de 2008 a 2016. As estimativas foram crescentes no período, com taxas de mortalidade de 8,7 até 14,4 por 1 milhão de habitantes. Códigos relativos ao uso de psicofármacos tiveram destaque.

A análise das estimativas de óbitos associados a EAM considerou uma lista de códigos da CID-10 previamente elaborada e testada na base de dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) <sup>21</sup>.

Foram considerados 595 códigos distribuídos em quatro categorias. A maioria dos registros de óbitos por EAM envolvia os códigos das categorias “Efeitos adversos – outros capítulos” e “Efeitos adversos – capítulo XX”.

Utilizando os códigos do capítulo XX, semelhantes aos empregados no presente estudo, Shepherd et al. <sup>33</sup> calcularam taxas de mortalidades de 0,8 (1999) a 1,2 (2006) por 1 milhão de habitantes nos registros de óbitos dos Estados Unidos. Tais valores são inferiores à taxa de mortalidade média no período, encontrada no presente estudo, de 2,7 por 1 milhão de habitantes.

Em relação às intoxicações, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos <sup>11</sup> identificou taxas entre 1,02 (2008) e 1,82 (2016) óbitos por 1 milhão de habitantes <sup>34</sup>. Tais valores são inferiores à taxa de mortalidade média no período, encontrada aqui, de 2,39 por 1 milhão de habitantes. Em ambos nota-se, contudo, tendência de aumento.

No Brasil, o estudo de Mota et al. <sup>35</sup> encontrou valores de óbitos por intoxicação de 2,0 a 3,2 por 1 milhão de habitantes, entre 1996 e 2005. Apesar das estimativas semelhantes às do presente estudo, acredita-se que os números não expressam o mesmo fenômeno, já que Mota et al. <sup>35</sup> empregaram uma lista de códigos mais abrangente para definir intoxicação, que incluiu os transtornos mentais que aqui foram classificados em outras categorias. Contudo, a tendência de aumento ao longo do tempo se mantém. A tendência ascendente das taxas de mortalidade por um grupo de códigos do capítulo XX e de intoxicações foi demonstrada em estudo nacional do período de 2000 a 2014, embora com tendência declinante para menores de quatro anos <sup>36</sup>.

Os óbitos relacionados aos eventos vacinais, embora com menores taxas, destacam-se pela sua importância no campo da saúde pública. Os eventos pós-imunização devem ser monitorados, e as equipes treinadas para aplicação das condutas recomendadas <sup>37</sup>.

Quanto aos códigos mais frequentes, destacam-se os que se referem aos eventos relacionados aos transtornos mentais e aos psicofármacos, em especial entre adolescentes e adultos. Esses resultados são úteis na caracterização dos problemas com medicamentos na área de doenças psiquiátricas. O uso inadequado e abusivo de psicofármacos, concomitante ao uso reduzido de outros recursos terapêuticos, tem sido discutido na literatura nacional e internacional <sup>38,39,40,41</sup>.

Entre os idosos, as taxas de EAM foram mais impactantes do que entre os demais grupos etários. Ressalta-se a ocorrência de 632 óbitos por Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes, 632 óbitos por Efeitos adversos de anticoagulantes e 607 óbitos por Efeitos adversos de outras drogas antineoplásicas. Estudo canadense, em faixa etária semelhante, identificou como mais frequentes os transtornos mentais com psicofármacos, problemas com anticoagulantes e agranulocitose com medicamentos antineoplásicos <sup>42</sup>.

Entre as crianças menores de um ano, destacam-se os óbitos por Enterocolite devida a *Clostridium difficile*; por doenças hepáticas com colestase e EAM antineoplásicos. O uso racional de antibióticos pode impactar as estimativas de enterocolite por *C. difficile*. Estudo sugere que controle e redução do uso de antibióticos a nível hospitalar reduzem as taxas de enterocolite <sup>43</sup>. Já entre crianças com idade de um a 18 anos foram observadas as menores taxas de eventos, em parte refletindo as menores taxas de morbidade desse grupo na população <sup>44</sup>.

Estudos com metodologia prospectiva estimam valores superiores de eventos graves que levam à internação ou que ocorrem durante hospitalização e resultam na morte do paciente <sup>45</sup>. Contudo, estes estudos têm limitações quanto à extrapolação dos resultados para a população nacional, pois, em geral, restringem-se a unidades hospitalares ou a quadros de patologias ou características específicas. Já a abordagem retrospectiva, como é o caso de presente estudo, projeta melhor a realidade nacional, embora apresente, como limitação, possível subnotificação de óbitos por EAM em relação às prospectivas.

Verifica-se a necessidade de desenvolvimento contínuo de uma lista única de códigos da CID-10, ajustada às necessidades de pesquisa e monitoramento de EAM. O presente estudo considerou os códigos do capítulo XX – Causas externas de morbidade e de mortalidade, que inclui códigos indubitavelmente relacionados aos EAM e que constituem a menor parcela dos eventos identificados, estando a maioria deles em outros capítulos.

O desenvolvimento da lista de códigos para monitoramento de EAM deve considerar ainda as atualizações da CID. O início da utilização da 11ª revisão da CID está previsto para 2022. Entre as principais modificações da nova versão, os novos códigos para resistência antimicrobiana e sobre segurança na assistência à saúde são potencialmente relevantes para o monitoramento de EAM <sup>46</sup>.

Embora com dados subnotificados, o uso do SIM permitiu uma análise abrangente com dados de base populacional. Cabe ressaltar que nenhum dos métodos prospectivos é adequado para a aplicação e acompanhamento das estimativas dos eventos em grandes populações. Dessa forma, os diferentes métodos se complementam quando se trata da busca da quantificação e da análise dos EAM, como também do acompanhamento dos resultados de iniciativas na área de segurança do paciente. Assim como acontece com qualquer estudo em registros de óbitos, há um potencial para subestimar a frequência, devido à qualidade dos dados coletados na rotina dos serviços que podem ser perdidos, incompletos e/ou imprecisos.

Em relação ao sub-registro, é importante observar que entre os campos essenciais nas bases de dados estão aqueles nos quais são registrados os códigos da CID. O baixo percentual de preenchimento das causas (excetuando-se a causa básica) limita particularmente a informação sobre os eventos.

Outro ponto importante a ser considerado é a validade dos códigos para identificar eventos. Estudo de validação identificou um valor preditivo positivo para um conjunto de códigos da CID-10 relacionados à EAM de 65,1%, podendo chegar a 94,4% a depender do código individual. Entretanto, a sensibilidade dos códigos foi considerada baixa (49,7%) <sup>47</sup>. Por outro lado, os códigos da CID-10, ao serem incorporados entre as estratégias de identificação de eventos graves em hospital, contribuíram com um acréscimo de 34,6% na identificação de eventos <sup>48</sup>.

No presente estudo, dois aspectos limitantes merecem destaque: a caracterização do nível assistencial no qual o evento ocorreu e o registro dos fármacos prescritos nos hospitais.

Com relação à caracterização do nível assistencial, destaca-se a não inclusão na análise dos dados cadastrais hospitalares, como atividade de ensino, porte, perfil de especialidades, complexidade, natureza jurídica e fontes de financiamento. Algumas dessas características podem estar associadas aos EAM e afetar as estimativas de frequência. Por outro lado, considerando a subnotificação dos casos, a análise poderia apresentar distorções, já que os melhores hospitais tenderiam a identificar e notificar mais casos de EAM sem que isso significasse desvios de qualidade na assistência.

Os dados do sistema nacional de notificação espontânea também poderiam ser utilizados em conjunto com os dados deste artigo. O NOTIVISA é o sistema de farmacovigilância nacional e acolhe eventos hospitalares e extra-hospitalares. São estimuladas as notificações de novas reações adversas ou de reações a medicamentos recentemente comercializados, daí o caráter complementar aos dados <sup>49</sup>. Essa alternativa tem sido abordada em estudos de outros países, onde se considera as vantagens da associação, permitindo uma estimativa melhor de casos <sup>50,51</sup>. A partir de 2019 o NOTIVISA foi substituído pelo VigiMed, novo sistema de notificação de eventos adversos a medicamentos vinculado ao sistema do Programa Internacional de Farmacovigilância da OMS <sup>52</sup>.

O relacionamento com outras bases de dados tem sido utilizado em outros países. Na Suécia, os registros de óbitos foram relacionados de forma unívoca com os registros eletrônicos de saúde ambulatorial e hospitalar. Uma amostra dos óbitos foi investigada considerando as duas bases de dados e o sistema de notificação espontânea nacional <sup>53</sup>.

No presente estudo, a abordagem retrospectiva permitiu identificar um número maior de óbitos associados aos medicamentos, em relação à notificação espontânea. Além disso, os códigos da CID-10 permitiram relacionar os óbitos com os medicamentos utilizados, estratégia particularmente útil em agravos nos quais no enunciado não há relação explícita com medicamentos. É o caso de hemorragias gastrointestinais e de hemorragias do sistema nervoso que, juntas, representaram 32,7% dos óbitos. Uma importante limitação quanto às bases de dados brasileiras é a ausência de informações sobre os medicamentos utilizados na internação. Tal incompletude mereceria correção no futuro próximo, pois permitiria ampliar consideravelmente o conhecimento sobre tratamentos farmacológicos na população brasileira hospitalizada.

Finalizando, o presente estudo revelou que os óbitos relacionados ao uso de psicofármacos foram os de maior frequência entre os associados a EAM, e a faixa etária mais acometida por EAM foram os idosos. O tema merece ser mais estudado, e medidas preventivas deveriam ser adotadas para o monitoramento do seu uso.

## Colaboradores

A. C. M. Martins, F. Giordani, L. Guaraldo e S. Rozenfeld contribuíram com a concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados, redação e revisão do manuscrito. M. C. Gonçalves contribuiu com a análise e interpretação dos dados, redação e revisão do manuscrito. Todas as autoras aprovaram a versão a ser publicada.

## Informações adicionais

ORCID: Ana Cristina Marques Martins (0000-0002-7504-7474); Fabíola Giordani (0000-0003-2919-856X); Mariana de Castro Gonçalves (0000-0003-0106-5589); Lusiele Guaraldo (0000-0003-0047-6538); Suely Rozenfeld (0000-0001-5368-2111).

## Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

## Referências

1. Beuscart R, McNair P, Darmoni SJ, Koutkia V, Maglaveras N, Beuscart-Zephir MC, Nohr C, PSIP Project Consortium. Patient safety: detection and prevention of adverse drug events. *Stud Health Technol Inform* 2009; 150:968-71.
2. Steinman MA, Handler SM, Gurwitz JH, Schiff GD, Covinsky KE. Beyond the prescription: medication monitoring and adverse drug events in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:1513-20.
3. Waller P. Basic concepts. In: Waller P, editor. *An introduction to pharmacovigilance*. Londres: John Wiley & Sons; 2011. p. 19-35.
4. Tognoni G, Laporte, J R. Estudo de utilização de medicamentos e de farmacovigilância. In: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S, organizadores. *Epidemiologia do medicamento*. Rio de Janeiro: Abrasco/Editora Hucitec; 1989. p. 43-55.
5. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104:2280-8.
6. Pharmacovigilance and Drug Safety for the UK and Europe. Three examples of pharmacovigilance for 'long latency' adverse reactions. <http://www.pharmacovigilance.org.uk/tag/adverse-reactions/> (acessado em 27/Mar/2012).
7. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24:46-54.
8. Hohl CM, Karpov A, Reddekopp L, Stausberg J. ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc* 2014; 21:547-57.
9. Miguel A, Bernardo M, Freitas A, Lopes F, Azevedo L, Pereira AC. Detection of adverse drug reactions using hospital databases-a nationwide study in Portugal. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22:907-13.
10. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:77-83.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Unintentional and undetermined poisoning deaths – 11 States, 1990-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53:233-8.
12. Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:285-91.
13. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1200-5.
14. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000; 320:1036.

15. Miguel A, Azevedo LF, Lopes F, Freitas A, Pereira AC. Methodologies for the detection of adverse drug reactions: comparison of hospital databases, chart review and spontaneous reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22:98-102.
16. Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res* 2011; 11:134.
17. Rozenfeld S. Agravos provocados por medicamentos em hospitais do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Saúde Pública* 2007; 41:108-15.
18. Carrasco-Garrido P, de Andrés LA, Barrera VH, de Miguel GA, Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res* 2010; 10:287.
19. Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, Majeed A. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med* 2010; 103:239-50.
20. Kane-Gill SL, Van Den Bos J, Handler SM. Adverse drug reactions in hospital and ambulatory care settings identified using a large administrative database. *Ann Pharmacother* 2010; 44:983-93.
21. Martins AC, Giordani F, Guaraldo L, Tognoni G, Rozenfeld S. Adverse drug events identified in hospitalized patients in Brazil by International Classification of Diseases (ICD-10) code listings. *Cad Saúde Pública* 2018; 34:e00222417.
22. Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC Health Serv Res* 2014; 14:125.
23. Ministério da Saúde. Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente. *Diário Oficial da União* 2013; 2 abr.
24. Organização Pan-Americana da Saúde. Aliança mundial para segurança do paciente. [http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=931&Itemid=0](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=931&Itemid=0) (acessado em 23/Out/2014).
25. Departamento de Informática do SUS. Sistema de Informação sobre Mortalidade. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10br.def> (acessado em 30/Nov/2021).
26. World Health Organization. The conceptual framework for the international classification for patient. Geneva: World Health Organization; 2009.
27. Pinto CAD. Assistência e informação sobre óbitos por AVC em Cachoeiras de Macacú: avaliação sob o enfoque da qualidade [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2013.
28. Machado JP. O arranjo público-privado no Brasil e a qualidade da assistência hospitalar em São Paulo e no Rio Grande do Sul [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2014.
29. Moura L, Prestes IV, Duncan BB, Schmidt MI. Construção de base de dados nacional de pacientes em tratamento dialítico no sistema único de saúde 2000-2012. *Epidemiol Serv Saúde* 2014; 23:227-38.
30. Teixeira CLS, Klein CH, Bloch KV, Coeli CM. Reclassificação dos grupos de causas prováveis dos óbitos de causa mal definida, com base nas autorizações de internação hospitalar no sistema único de saúde, Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2006; 22:1315-24.
31. Departamento de Informática do SUS. Transferência de arquivos. <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/> (acessado em 25/Abr/2022).
32. Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde – CID-10. <http://www2.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm> (acessado em 25/Abr/2022).
33. Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, May DW. Adverse drug reaction deaths reported in united States vital statistics, 1999-2006. *Ann Pharmacother* 2012; 46:169-75.
34. New Jersey State Health Assessment Data. Health indicator report of deaths due to unintentional poisoning. <https://www.doh.state.nj.us/doh-shad/indicator/view/PoisoningDth.AAtrend.html> (acessado em 30/Nov/2021).
35. Mota DM, Melo JRR, Freitas DRC, Machado M. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década. *Ciênc Saúde Colet* 2012; 17:61-70.
36. Santos GAS, Boing AC. Mortalidade e internações hospitalares por intoxicações e reações adversas a medicamentos no Brasil: análise de 2000 a 2014. *Cad Saúde Pública* 2018; 34:e00100917.
37. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 4ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
38. Campos GWS, Onocko-Campos RT, Del Barrio LR. Políticas e práticas em saúde mental: as evidências em questão. *Ciênc Saúde Colet* 2013; 18:2797-805.
39. Cooke A. Understanding psychosis and schizophrenia. Leicester: British Psychological Society; 2014.
40. Onocko-Campos RT. A gestão autônoma da medicação: uma intervenção analisadora de serviços em saúde mental. *Ciênc Saúde Colet* 2013; 18:2889-98.
41. Almeida OP, Ratto L, Garrido R, Tamai S. Fatores preditores e consequências clínicas do uso de múltiplas medicações entre idosos atendidos em um serviço ambulatorial de saúde mental. *Rev Bras Psiquiatr* 1999; 21:1527.

42. Wu C. Adverse drug reactions in the emergency department population in Ontario: analysis of national ambulatory care reporting system and discharge abstract database 2003-2007 [Dissertação de Mestrado]. Toronto: University of Toronto; 2009.
43. Abughanimeh O, Qasrawi A, Kaddourah O, Al Momani L, Abu Ghanimeh M. Clostridium difficile infection in oncology patients: epidemiology, pathophysiology, risk factors, diagnosis, and treatment. *Hosp Pract (1995)* 2018; 46:266-77.
44. Martins TCF, Silva JHCMD, Máximo GDC, Guimarães RM. Transição da morbimortalidade no Brasil: um desafio aos 30 anos de SUS. *Ciênc Saúde Colet* 2021; 26:4483-96.
45. Martins AC, Giordani F, Rozenfeld S. Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39:609-20.
46. Organização Pan-Americana da Saúde. OMS divulga nova Classificação Internacional de Doenças (CID 11). <https://www.paho.org/pt/noticias/18-6-2018-oms-divulga-nova-classificacao-internacional-doencas-cid-11> (acessado em 30/Nov/2021).
47. Kuklik N, Stausberg J, Jöckel KH. Adverse drug events in German hospital routine data: a validation of International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) diagnostic codes. *PLoS One* 2017; 12:e0187510.
48. Gosselin A, Chabut C, Duhamel A, Desjardins I, Lebel D, Bussi eres JF. Detection of serious adverse drug reactions using diagnostic codes in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2020; 27:e35-48.
49. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relat rios NOTIVISA: evolu o das notifica es 2006 a 2013. <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/index.htm> (acessado em 13/Nov/2014).
50. Miguel A, Azevedo LF, Araujo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21:1139-54.
51. Barrow P, Waller P, Wise L. Comparison of hospital episodes with 'drug-induced' disorders and spontaneously reported adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61:233-7.
52. Vogler M, Conesa HR, Ferreira KA, Cruz FM, Gasparotto FS, Fleck K, et al. Electronic reporting systems in pharmacovigilance: the implementation of VigiFlow in Brazil. *Pharmaceut Med* 2020; 34:327-34.
53. Wester K, J nsson AK, Spigset O, Druid H, H gg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65:573-9.
54. Departamento de Informática do SUS. Popula o residente – estudo de estimativas populacionais por município, idade e dexo 2000-2021 – Brasil. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/def/tohtm.exe?popsvs/cnv/popbr.def> (acessado em 30/Nov/2021).
55. Departamento de Informática do SUS. Mortalidade. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/def/tohtm.exe?sim/cnv/obt10> (acessado em 30/Nov/2021).

## Abstract

Adverse drug events (ADEs) are harmful events caused by medication, and some of which can lead to death. Death records are an important source of information when using codes from the 10th revision of the International Classification of Diseases (ICD-10) suggestive of ADE. This study aimed to identify the ADEs registered in Brazilian Mortality Information System (SIM), analyzing data distribution by year, age group, and type of event. This is an ecological study with retrospective data collection, identifying ADEs in the SIM, using the ICD-10 codes. The study included deaths that occurred in Brazil from 2008 to 2016. An increase in the number of deaths associated with ADE was observed from 2008 to 2016, with a mortality rate per 1 million inhabitants ranging from 8.70 to 14.40 in the period. Most events corresponded to mental and behavioral disorders due to the use of psychotropic drugs. Most deaths (12,311) related to ADE codes were identified in several chapters of the ICD-10. Chapter XX, about adverse events, allowed the identification of a smaller number of deaths (4,893). Higher event rates were observed among individuals aged 60 years and over (39.8/1 million) and children younger than one year (22.0/1 million). The identification of ADE-related deaths on the SIM is an important strategy for addressing undesirable drug-related events. Deaths related to the use of psychotropic drugs were the most frequent ADE-related deaths and the elderly were the age group most affected by ADEs.

*Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Pharmacoepidemiology; Patient Safety; Mortality Registries; International Classification of Diseases*

## Resumen

Los eventos adversos a los medicamentos (EAM) son daños a los pacientes relacionados con el uso de medicamentos, algunos de los cuales pueden provocar la muerte. Los registros de defunciones son fuente importante de información, cuando se emplean los códigos de la 10ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) sugestivos de EAM. Identificar los EAM registrados en el Sistema de Información sobre Mortalidad (SIM), analizando su distribución, por año, grupo de edad y tipo de evento. Estudio ecológico con recolección de datos retrospectiva, de identificación de EAM en el SIM, por medio de los códigos de la CIE-10. El estudio comprendió muertes ocurridas en Brasil, de 2008 a 2016. Hubo aumento en las proporciones de muertes asociadas a la EAM de 2008 a 2016, con la tasa de mortalidad por 1 millón de habitantes pasando de 8,70 para 14,40, en el período. La mayoría de los eventos correspondieron a los trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de psicofármaco. La mayoría de las muertes (12.311) relacionadas con los códigos EAM se identificaron en varios capítulos de la CIE-10. El capítulo XX, sobre eventos adversos, identificó un número menor de muertes (4.893). Las tasas más altas de eventos ocurrieron entre personas de 60 años o más (39.8/1 millón) y niños menores de un año (22.0/1 millón). La identificación de muertes asociadas a los EAM, por medio del SIM, constituye una estrategia importante para el enfoque de los eventos indeseables relacionados con los medicamentos. Las muertes relacionadas con el uso de psicofármacos fueron las más frecuentes y los ancianos fueron el grupo de edad más afectado por EAM.

*Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionadas con Medicamentos; Farmacoepidemiología; Seguridad del Paciente; Registros de Mortalidad; Clasificación Internacional de Enfermedades*

---

Recebido em 15/Dez/2021

Versão final reapresentada em 27/Jun/2022

Aprovado em 11/Jul/2022