

# Análise das reações adversas a medicamentos de pacientes internados em um hospital público terciário do Brasil: Estudo descritivo

*Analysis of adverse reactions to medications in patients admitted to a tertiary public hospital in Brazil: Descriptive study*

Recebido em: 9/12/2023

Aceito em: 2/1/2026

Carolina Broco Manin<sup>1</sup>, Larissa Leite Rienesl<sup>1</sup>, Maria Alice Pimentel Falcão<sup>1</sup>,  
Vanusa Barbosa Pinto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisão de Farmácia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 155 8º andar  
Prédio dos Ambulatórios Cerqueira César São Paulo CEP 05403-010

E-mail: carolina.manin@hc.fm.usp.br

## RESUMO

**Objetivo:** Análise de reações adversas a medicamentos de pacientes internados em um hospital de alta complexidade pertencente à Rede Sentinela visando determinar quais medicamentos que mais causam reações adversas. **Método:** Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo ecológico, realizado em um hospital terciário de grande porte, localizado no estado de São Paulo, em que foram analisadas as reações adversas incluídas no sistema VigiMed entre agosto de 2019 e agosto de 2022. Foram analisadas notificações espontâneas, assim como de busca ativa realizada pelo próprio setor de farmacovigilância. A análise dos dados foi feita a partir de avaliação em planilhas Excel<sup>®</sup> 2016. Um total de 682 notificações de suspeita de reações adversas foi analisado. **Resultados e Conclusão:** Na distribuição por sexo, 49,41% das notificações correspondeu a pacientes do sexo masculino e 50,59% a pacientes do sexo feminino. As notificações também foram distribuídas por faixa etária, destacando-se o grupo de adultos (de 19 a 59 anos) com 58,65%. As reações graves corresponderam a 48,02% e não graves 48,58%. Foram identificados 993 medicamentos suspeitos e os mais notificados pertenceram ao grupo J - antimicrobianos de uso sistêmico (35,45%) e ao grupo N (24,17%), medicamentos para o sistema nervoso e o terceiro grupo mais notificado foi o B (14,60%), sangue e órgãos hematopoiéticos. Por meio dos dados obtidos neste estudo é possível definir algumas ações para minimizar reações adversas preveníveis.

**PALAVRAS – CHAVE:** Farmacovigilância; Reação adversa; Segurança do paciente.

## ABSTRACT

**Objective:** This study analyzed the adverse reactions of patients admitted to a high-complexity hospital belonging to the Sentinel Network with the aim of understanding the medications that most cause adverse reactions. **Method:** This is a retrospective ecological descriptive study, carried out in a large tertiary hospital, located in the state of São Paulo, in which adverse reactions included in the VigiMed system between August 2019 and August 2022 were analyzed. spontaneous notifications, as well as active searches carried

out by the pharmacovigilance sector itself. Data analysis was carried out using Excel® 2016 spreadsheets. A total of 682 reports of suspected adverse reactions were analyzed. **Results and Conclusion:** In terms of gender distribution, 49.41% of notifications corresponded to male patients and 50.59% to female patients. The notifications were also distributed by age group, with emphasis on the group of adults (from 19 to 59 years old) with 58.65%. Serious reactions accounted for 48.02% and non-serious reactions for 48.58%. 993 suspected medications were identified and the most reported belonged to group J - antimicrobials for systemic use (35.45%) and group N (24.17%), medications for the nervous system and the third most reported group was B (14.60%), blood and hematopoietic organs. Using the data obtained in this study, it is possible to define some actions to minimize preventable adverse reactions.

**KEYWORDS:** Pharmacovigilance; Adverse reaction; Patient safety.

## INTRODUÇÃO

A necessidade de prevenir e reduzir os danos ocorridos aos pacientes na assistência à saúde tornou necessária a criação de hábitos com foco na segurança do paciente, um conjunto de medidas fundamental para a redução de danos e compor a qualidade dos cuidados de saúde. Em 1993 a comissão de saúde e segurança (*Health and Safety Commission*), na Inglaterra, definiu a cultura de segurança “como o produto de valores, atitudes, competências e padrões de comportamento individuais e de grupo, os quais determinam o compromisso, o estilo e proficiência da administração de uma organização saudável e segura” (1).

As reações adversas a medicamentos (RAMs) são consideradas uma prioridade na saúde, pois podem impactar na segurança do paciente, aumentar os custos de internação e alterar a relação risco-benefício da farmacoterapia do paciente (2). Apesar dos ensaios clínicos fornecerem estudos de segurança de medicamentos, nem todos os riscos são identificados devido às limitações do tamanho da amostra e critérios de inclusão nos estudos (3).

No Brasil, com a finalidade de fomentar o monitoramento da qualidade e segurança dos produtos de saúde no período pós-comercialização, foi criada a Rede Sentinela no ano de 2001 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), promovendo ações de farmacovigilância, tecnovigilância e hemovigilância no país (4; 5).

A prevenção e a detecção precoce das RAMs são fundamentais para evitar danos maiores aos pacientes, principalmente para aqueles que pertencem aos grupos mais predispostos a estes eventos (os portadores de doenças hepáticas e renais, os que fazem uso de polifarmácia, além de crianças e

idosos) (6). A estimativa é que ocorram entre 10 e 20% de reações adversas em pacientes internados, enquanto na população em geral este número é em torno de 10% (7).

O monitoramento das RAMs é uma das maneiras para garantir a segurança dos pacientes. Sabendo desta importância, foram analisadas as notificações recebidas pelo setor de farmacovigilância de um hospital de alta complexidade pertencente à Rede Sentinela, com o objetivo de conhecer os medicamentos que mais causaram RAMs para futuramente criar estratégias que possibilitem contribuir para a prevenção ou minimização da ocorrência das mesmas.

## MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1. TIPO DO ESTUDO

Estudo retrospectivo descritivo ecológico, realizado em um hospital terciário de grande porte, localizado no Estado de São Paulo, no setor de farmacovigilância (FMVG), em que foram analisadas as notificações de suspeitas de RAMs incluídas no sistema VigiMed entre agosto de 2019 até agosto de 2022.

### 2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídas notificações de suspeitas de reações adversas espontâneas e de busca ativa (decorrentes da prescrição de *trigger tools*, medicamentos “gatilho”) em pacientes internados. Foram excluídas as reações referentes a vacinas, pacientes ambulatoriais, reações infusionais referentes ao serviço de hospital dia e notificações com ausência de informações.

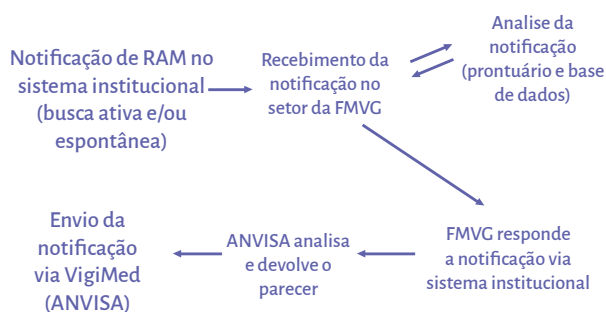
### 2.3. DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO

Os dados utilizados no estudo foram extraídos do banco de dados do sistema VigiMed Serviços de saúde, uma versão brasileira adaptada do *VigiFlow*, sistema de notificação oferecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) aos centros nacionais de farmacovigilância dos países-membros do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos (PIMM) (4).

O período escolhido, como inicial para a análise dos dados, foi agosto de 2019, pois marca o início do registro no hospital das suspeitas de RAMs no sistema VigiMed.

As suspeitas de reações adversas apresentadas pelos pacientes internados são notificadas pelos profissionais de saúde do Instituto, ou realizadas pelo próprio setor de farmacovigilância através da busca ativa. Estas notificações são recebidas no sistema eletrônico de gestão estratégica. Após o recebimento, estas são compiladas no banco de dados do setor, protegido por senha e de uso restrito, de maneira a preservar o sigilo dos dados dos pacientes.

As notificações de RAMs são investigadas por meio de análise de prontuário, consulta à literatura e bula dos medicamentos suspeitos. A narrativa do evento e a avaliação da causalidade da reação adversa são posteriormente registradas sem dados que possibilitem a identificação do paciente no sistema VigiMed, para o registro de suspeitas de eventos adversos de medicamentos e vacinas (**Figura 1**).



**Figura 1-** Fluxo das notificações de suspeitas de reações adversas realizadas pelos profissionais de saúde ao setor de farmacovigilância

### 2.4 LOCAL DE ESTUDO E POPULAÇÃO

O serviço é composto por cerca de 900 leitos dentre enfermarias e unidades de terapia intensiva e concentra 36 especialidades médicas e multipro-

fissionais. Em 2019, de acordo com os indicadores assistenciais do Instituto, foram realizadas 31.852 internações, além de consultas ambulatoriais.

### 2.5 CLASSIFICAÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES, MEDICAMENTOS E REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

As informações utilizadas foram os dados demográficos: sexo (feminino e masculino), idade (em anos, categorizados em grupos de idade - neonato, infantil, criança, adolescente, adulto e idoso), medicamento(s) suspeito (s); nível 1 da classificação WHO-ATC (*World Health Organization* (Organização Mundial da Saúde) - *Anatomical Therapeutic Chemical* (Anatômica-Terapêutico-Química)) do (s) medicamento (s) suspeito (s); reações adversas nos termos LLTs (*Lowest Level Terms* (Termo de nível mais baixo)); classificação das reações por grupos SOC (*System Organ Class* (Sistema órgão classe) terminologia MedDRA®) e gravidade.

As RAMs foram classificadas de acordo com o critério de gravidade disponível no sistema VigiMed, como grave - reação que resulta em algum dos seguintes desfechos: resultou em óbito, ameaça à vida, incapacidade persistente ou significativa, hospitalização/prolongamento de hospitalização, anomalia congênita ou má formação, ou, outro efeito clinicamente significativo. E não-grave - reação que não possui nenhum dos desfechos citados anteriormente (5).

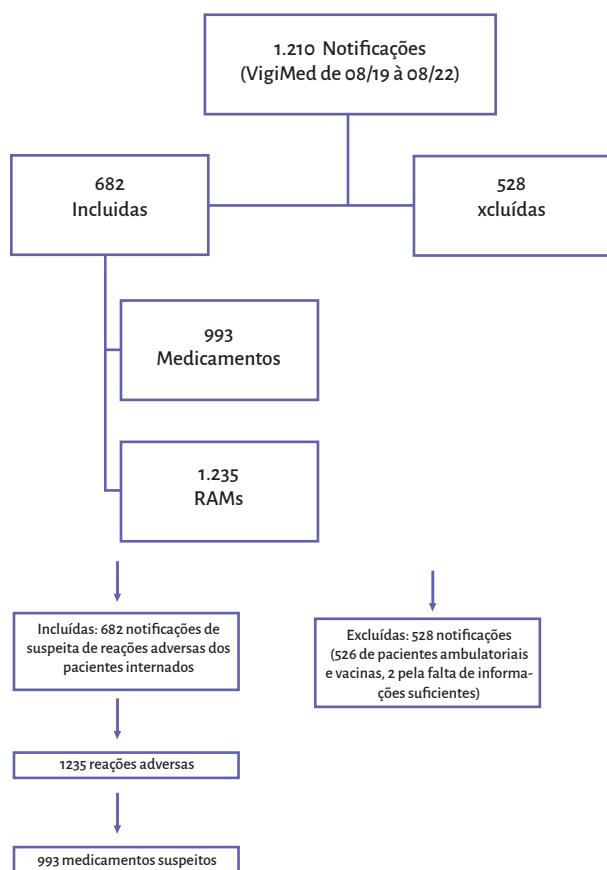
### 2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados obtidos foi feita a partir de avaliação em planilhas Excel® 2016 das variáveis pertinentes às notificações de reações adversas: as características dos pacientes, os medicamentos envolvidos e as reações apresentadas. As variáveis categóricas foram analisadas e os resultados foram apresentados em frequência absoluta e relativa.

## RESULTADOS

Um total de 1210 notificações foram extraídas do sistema VigiMed no período proposto no estudo. Após a aplicação dos critérios de exclusão (526 referentes à pacientes ambulatoriais e vacinas, 2 pela falta de informações suficientes), o total de 682

notificações de suspeita de reações adversas dos pacientes internados foram analisadas. Uma ou mais reações, assim como um ou mais medicamentos podem estar envolvidos com uma única notificação. Com isso, as 682 notificações estão relacionadas a um total de 993 medicamentos suspeitos e 1235 reações adversas, como ilustrado na **figura 2**. Uma tabela com a distribuição dos resultados por períodos também foi elaborada (Anexo 1).

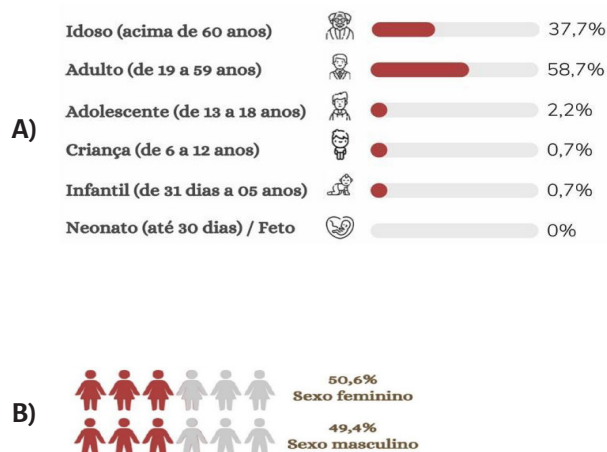


**Figura 2-** Número de notificações incluídas e excluídas do estudo, medicamentos suspeitos e reações adversas analisadas no período entre agosto de 2019 e agosto de 2022

### 3.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Na distribuição por sexo, n=337 (49,41%) das notificações correspondeu a pacientes do sexo masculino e 345 (50,59%) a pacientes do sexo feminino. As notificações também foram distribuídas por faixa etária, destacando-se o grupo de

adultos (de 19 a 59 anos) com 58,65%, seguidos dos idosos (acima de 60 anos) 37,68% e as demais idades (abaixo de 18 anos) corresponderam a 3,67% das notificações (**Figura 3**).



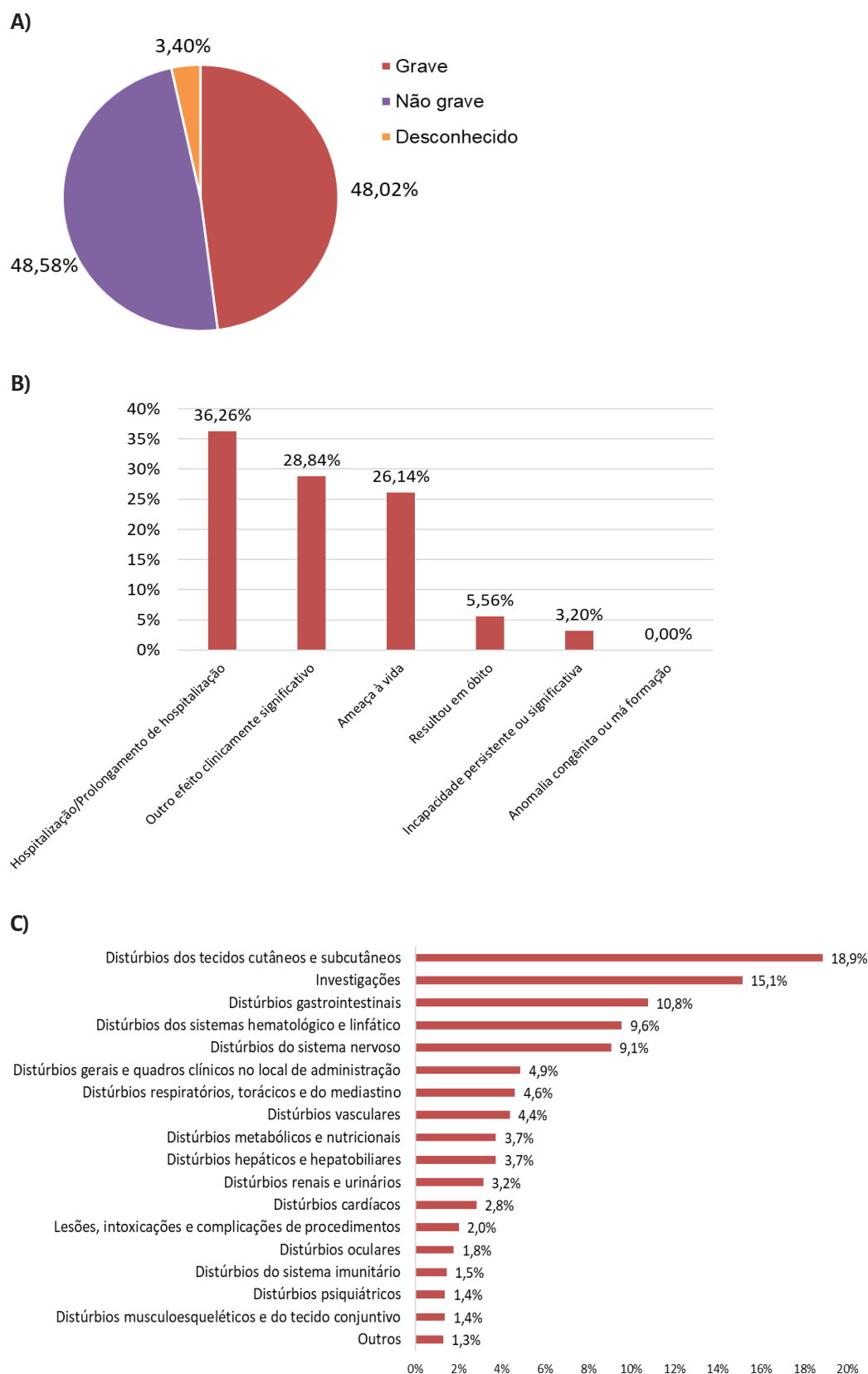
**Figura 3-** Dados demográficos das notificações recebidas pelo setor de farmacovigilância. **A)** Distribuição etária. **B)** Distribuição por sexo

### 3.2 CLASSIFICAÇÕES DAS REAÇÕES ADVERSAS QUANTO À GRAVIDADE E AO SOC

Um total de 1235 reações foi analisado e classificado de acordo com a severidade. As reações graves corresponderam a n=593, 48,02% e não graves n=600, 48,58%. Houve um total de 3,40% das reações que não foram classificadas, dados que não puderam ser analisados.

Dentre as graves, destacou-se a hospitalização/prolongamento de hospitalização com n=215 (36,26%), seguido de outro efeito clinicamente significativo n=171 (28,84%), ameaça à vida n=155 (26,14%), resultou em óbito n=33 (5,56%), incapacidade persistente ou significativa n=19 (3,20%) e não houve nenhuma reação classificada como anomalia congênita ou má formação (**Figura 4 A e B**).

As reações foram classificadas conforme a classificação SOC, as reações predominantes foram as relacionadas a distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos (18,87%), investigações (15,14%) e distúrbios gastrointestinais (10,77%), conforme observado na **figura 4C**.

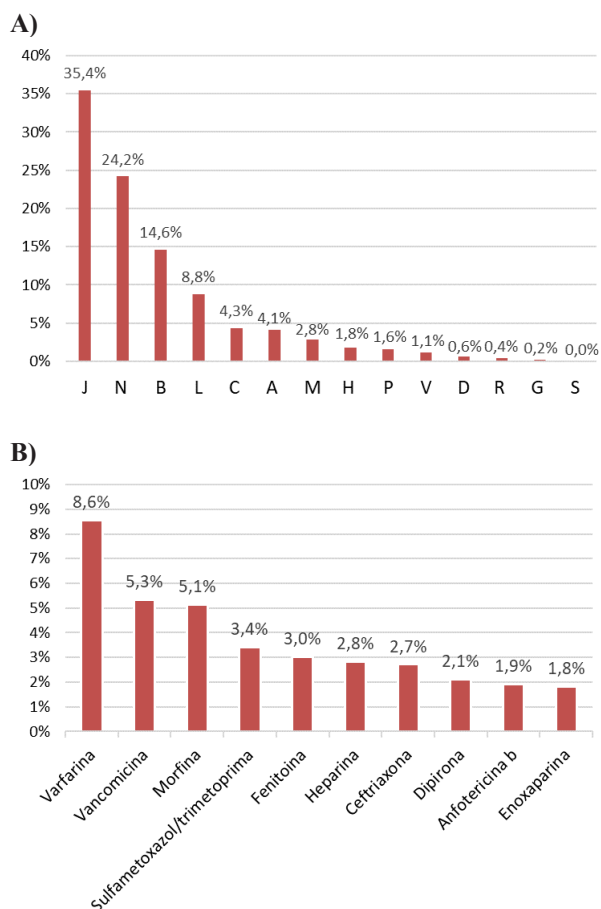


**Figura 4-** Reações adversas identificadas no período entre agosto de 2019 até agosto de 2022. **A)** Severidade das reações **B)** Critérios de gravidade **C)** Classificação SOC (Sistema órgão classe)

### 3.3 MEDICAMENTOS NOTIFICADOS

Os 993 medicamentos suspeitos foram identificados através da classificação ATC. Os mais notificados pertenceram ao grupo J - antimicrobiano de uso sistêmico (35,45%). Deste grupo, à vancomicina (5,34%), o sulfametoxazol /trimetoprima (3,42%), a ceftriaxona (2,72%) e a anfotericina B (1,91%) foram os mais notificados e envolvidos com as reações adversas.

O grupo N (24,17%), medicamentos para o sistema nervoso, foi o segundo mais notificado. A morfina (5,14%), a fenitoína (3,02%) e a dipirona (2,11%) foram destaque do grupo. O terceiro grupo mais notificado foi o B (14,60%), sangue e órgãos hematopoiéticos. A varfarina (8,56%), a heparina (2,82%) e a enoxaparina (1,81%) foram os medicamentos mais notificados deste grupo (Figura 5).



**Figura 5** - Medicamentos suspeitos de terem causado reações adversas. A) Classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) dos medicamentos mais notificados. B) Os dez medicamentos mais notificados. A -

aparelho digestivo e metabolismo, B - sangue e órgãos hematopoiéticos, C - aparelho cardiovascular, D - medicamentos dermatológicos, G - aparelho genito-urinarário e hormonas sexuais, H - preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas, J - anti-infecciosos gerais para uso sistêmico, L - agentes antineoplásicos e imunomoduladores, M - sistema músculo-esquelético, N - sistema nervoso, P - produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes, R - aparelho respiratório, S - órgãos dos sentidos, V - vários.

## DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado em um hospital terciário de grande porte no qual são atendidos em sua maioria pacientes adultos e idosos. As notificações de pacientes acima de 19 anos (adultos e idosos) corresponderam a 96,33% do total de notificações realizadas entre o período de agosto de 2019 a agosto de 2022 e está diretamente proporcional ao perfil deste hospital. Estudos associam maior frequência de RAMs em idosos, devido a diminuição fisiológica dos órgãos, deficiência de enzimas metabolizadoras (8).

Além dos indicadores apontarem uma maior incidência de eventos adversos em idosos, relata-se também uma maior predominância do sexo feminino. Em uma revisão sistemática foi demonstrada uma maior incidência em mulheres, mesmo quando retirada as notificações relacionadas ao uso de anticoncepcional (9). Artigos que analisaram o perfil demográfico de reações adversas, como o de Watson S. e colaboradores, concluiu que o sexo feminino possui uma maior prevalência a desenvolver RAMs (Watson et al., 2019).

Uma das possíveis explicações pode ser devido ao ciclo hormonal e ao uso de polifarmácia pelo sexo feminino quando comparadas ao sexo masculino. Os indivíduos do sexo feminino são associados a um melhor autocuidado e percepção de alterações no próprio organismo, como suspeitas de reações adversas, se comparado ao sexo masculino. Os dados do VigiMed disponíveis no portal da ANVISA, apontam que 59,15% das notificações realizadas no mesmo período do nosso estudo ocorreram no sexo feminino, porém sem seguir os critérios de exclusão descritos nesta metodologia e notificados tanto por profissionais de saúde quanto cidadãos, enquanto 36,83% corres-

ponderam ao sexo masculino, seguido de 4,02% desconhecidos ou falta de informação. (10; 11).

Curiosamente, em nosso estudo, constatamos que a diferença entre os sexos não foi significativa. Nosso resultado pode ser explicado pelo cenário da pesquisa ter sido desenvolvido em um hospital terciário, com pacientes internados, onde a avaliação de uma suspeita de RAMs e notificações são realizadas por um profissional de saúde, como também encontrado também em um trabalho realizado em um hospital público de Minas Gerais (masculino 50,6% e feminino 49,4% das reações) (12).

Existe a ressalva quanto à diferença dos eventos adversos relacionados ao sexo e ao gênero. A primeira refere-se às diferenças biológicas entre mulheres e homens, enquanto a segunda implica nas diferenças sociais, comportamentais ou culturais. As reações relacionadas ao sexo incluem: diferenças hormonais, genética, anatomia e fisiologia o que resulta em diferenças farmacocinéticas (13; 14). A diferença na estrutura corporal (proporção massa-gordura) e consequentemente no peso, também possui uma grande relevância clínica, se considerarmos uma dose padrão para alguns medicamentos.

A severidade da reação (grave ou não grave) determina a intensidade que uma RAM pode causar manifestações clínicas significantes aos pacientes em uso de uma determinada farmacoterapia. Não houve uma diferença relevante entre a porcentagem de reações não graves (48,58%) e graves (48,02%). Uma análise dos medicamentos que mais causaram reações graves pode ser interessante para propor estratégias de monitorização e minimização das mesmas durante a administração destes fármacos, como as RAMs que causaram hospitalização/prolongamento de hospitalização (36,26%).

Consultando o painel de notificações da farmacovigilância disponível publicamente no portal da ANVISA, os distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração, distúrbios do sistema nervoso, seguido de distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos foram os três grupos SOC prevalentes de eventos adversos no período do estudo, sem aplicar os mesmos critérios de exclusão. Neste trabalho, os distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos corresponderam à maior proporção de reações adversas. Apesar das erupções cutâneas causadas por medicamentos serem consideradas leves, cerca de 2% das erupções graves são fatais e por isso, a

suspeita de RAM deve ser avaliada e monitorada de perto pela equipe assistencial (5; 15).

O medicamento mais notificado (8,56%) foi a varfarina, medicamento classificado pela ATC como do grupo B, sangue e órgãos hematopoéticos. Este medicamento é um gatilho utilizado na busca ativa de RAMs realizada pelo setor de farmacovigilância deste instituto, é um medicamento de alta vigilância e seu uso deve ser monitorado devido a alta probabilidade de apresentar risco de eventos hemorrágicos ou tromboembólicos, podendo gerar reações graves como um estadiamento maior da internação (16)

As reações mais comuns identificadas em nosso estudo a este fármaco foram: RNI (Razão Normalizada Internacional) supraterapêutico, hemorragias e náuseas, correspondendo respectivamente a Investigações, distúrbios vasculares e distúrbios gastrointestinais, segundo o grupo SOC.

A vancomicina (5,34%), pertencente ao grupo J - anti-infecciosos gerais para uso sistêmico, correspondeu ao segundo medicamento mais notificado e as reações mais notificadas foram exantema, prurido e síndrome de DRESS (do inglês, *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), pertencentes ao grupo de distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos. Este glicopeptídeo é utilizado em larga escala por ser a primeira linha nas infecções graves causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) (17).

No local do nosso estudo há um protocolo de administração da vancomicina, devido a alta taxa de prescrição deste fármaco e potenciais reações adversas. O farmacêutico clínico avalia diariamente todos os medicamentos contidos nas prescrições médicas, a administração, nível sérico, reações adversas que possam surgir ao longo do tratamento farmacoterapêutico, dentre outras atividades. Estes fatores podem justificar a alta taxa de reações adversas notificadas.

O terceiro medicamento mais notificado foi a morfina (5,1%), pertencente ao grupo N (Sistema nervoso), um analgésico narcótico utilizado em doses não controladas por outros analgésicos. Em um estudo de Silva e Oliveira, 2020, mostrou que 56,85% das prescrições avaliadas de uma unidade de internação adulto apresentavam morfina e/ou tramadol solução injetável prescritos e dessas, 46,10% apresentavam erros de prescrição (18; 19).

Estes dados mostram a necessidade de monitorar o uso de opióides associado a diversos erros de medicação de maneira a evitar reações graves como a depressão respiratória, capaz de levar o paciente a óbito (20). Neste estudo as reações mais notificadas foram: nível de consciência deprimido, miose e hipotensão, todos distúrbios do sistema nervoso.

De acordo com os dados do setor de farmacovigilância, a média da taxa de notificações de RAM entre os anos de 2019 e 2022 foi de 1,51 por mil pacientes dia. Devido à escassez de dados na literatura não foi possível compará-lo a de outras instituições de saúde, porém, dados do VigiBase, do Centro de Monitorização da Uppsala mostrou que o Brasil possui uma taxa menor que 5 notificações recebidas por milhão de habitantes entre 2016 a 2021, números muito baixos quando comparados aos países desenvolvidos como os Estados Unidos da América que possui uma taxa maior que 500 (21).

Com isso, o total de reações adversas notificadas pode não ser representativo pois a maior parte das reações adversas do hospital são oriundas de notificações espontâneas. Entre agosto de 2019 e agosto de 2022, 88,42% das notificações foram realizadas por farmacêuticos, seguido de 10,12% por outros profissionais, 1,03% médicos e 0,44% desconhecidos. Como possíveis causas, um estudo de Andrade e colaboradores apresentou o desconhecimento, insegurança ou indiferença pelos profissionais da saúde, a falta de recursos do setor de farmacovigilância e a fiscalização ineficaz das agências reguladoras podem ser alguns dos moti-

vos que justifiquem a subnotificação, um desafio institucional e mundial (22).

Durante o último ano, em nossa instituição, o estímulo a notificações de suspeitas de reações adversas aumentou 20% se comparado ao ano anterior, após o início da divulgação de informes sobre a importância da farmacovigilância direcionado aos farmacêuticos, profissional da saúde que mais notifica ao nosso setor. Com isso, novas estratégias de incentivo a notificação, estendendo-se a outros profissionais de saúde são fundamentais para tal feito.

Este estudo verificou que a maioria das notificações envolveu pacientes acima de 19 anos, correspondendo ao perfil de pacientes que o hospital atende; bem como devido ao fato de ser atendimento terciário os medicamentos mais notificados foram: varfarina, vancomicina e morfina. Através dos dados obtidos neste estudo é possível definir algumas ações para minimizar reações adversas preveníveis. A notificação deve ser incentivada a todos os profissionais de saúde, principalmente àqueles que estão mais próximos dos pacientes, como médicos e enfermeiros.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Gabriel de Souza Machado por toda assistência no programa de edição de planilhas durante a tabulação dos dados, sua colaboração foi de suma importância para a continuidade do trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Sorra, J., & Nieva, V. (2004). *Hospital Survey on Patient Safety Culture*. <http://www.ahrq.gov>
2. Coleman, J. J., & Pontefract, S. K. (2016). CM-Jv16n5-CME\_Coleman.indd. In *CME CLINICAL PHARMACOLOGY* (Vol. 16).
3. Stuart, E. A., Bradshaw, C. P., & Leaf, P. J. (2015). Assessing the Generalizability of Randomized Trial Results to Target Populations. *Prevention Science*, 16(3), 475–485. <https://doi.org/10.1007/s11121-014-0513-z>
4. FIOCRUZ, ANVISA, & SUS. (2018). VIGMED. *Boletim de Farmacovigilância n 05*. <https://www.meddra.org/sites/default/files/>
5. BRASIL. ANVISA. . Notificações de farmacovigilância. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acao-informacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia>. Acesso em: 18 jan. 2023.
6. Mota, D. M., Vigo, Á., & de Souza Kuchenbecker, R. (2019). Adverse drug reactions reported to the Brazilian pharmacovigilance system from 2008 to 2013: Descriptive study. *Cadernos de Saude Publica*, 35(8). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00148818>
7. Ribeiro, M. R., Motta, A. A., Fonseca, L. A. M., Kalil-Filho, J., & Giavina-Bianchi, P. (2018). Increase of 10% in the rate of adverse drug reactions for each drug administered in hospitalized patients. *Clinics*, 73. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e185>

8. Aagaard, L., Christensen, A., & Hansen, E. H. (2010). Information about adverse drug reactions reported in children: A qualitative review of empirical studies. In *British Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 70, Issue 4, pp. 481–491). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03682.x>
9. Brabete, A. C., Greaves, L., Maximos, M., Huber, E., Li, A., & Lê, M. L. (2022). A Sex-and Gender-Based Analysis of Adverse Drug Reactions: A Scoping Review of Pharmacovigilance Databases. *Pharmaceuticals*, 15(3). <https://doi.org/10.3390/ph15030298>
10. Watson, S., Caster, O., Rochon, P. A., & den Ruijter, H. (2019). Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine*, 17. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.10.001>
11. Satveit, S. (2018). Addressing the unique healthcare needs of women: Opportunity for change exists at the intersection of precision health and learning health systems. *Learning Health Systems*, 2(2). <https://doi.org/10.1002/lrh2.10033>
12. Cristina de Lima, T., Portes de Almeida, P., & Gontijo de Oliveira Rezende, D. (2021). Uma Avaliação das Notificações de Reações Adversas a Medicamentos em um Hospital Público de Minas Gerais. *Vigilância Sanitária Em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*, 9(4), 57–65. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01924>
13. Franconi, F., & Campesi, I. (2013). *Themed Section: Biological Sex and Cardiovascular Pharmacology REVIEW Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women*. <https://doi.org/10.1111/bph.2014.171.issue-3>
14. Tannenbaum, C., & Day, D. (2017). Age and sex in drug development and testing for adults. In *Pharmacological Research* (Vol. 121, pp. 83–93). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.04.027>
15. Zheng, L., Jin, H. bin, Guan, Y. yao, & Yang, J. (2022). Pharmacovigilance of cutaneous adverse drug reactions in associations with drugs and medical conditions: a retrospective study of hospitalized patients. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s40360-022-00603-4>
16. Leal, P. de M., Amante, L. N., Girondi, J. B. R., do Nascimento, E. R. P., & Magalhães, A. L. P. (2020). Building solutions for the safety of the patient with heart disease using warfarin: A qualitative study. *Texto e Contexto Enfermagem*, 29. <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2018-0002>
17. Obara, V. Y., Zacas, C. P., de Maio Carrilho, C. M. D., & Delfino, V. D. A. (2016). Currently used dosage regimens of vancomycin fail to achieve therapeutic levels in approximately 40% of intensive care unit patients. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 28(4), 380–386. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20160071>
18. Wicks, C., Hudlicky, T., & Rinner, U. (2021). Morphine alkaloids: History, biology, and synthesis. In *Alkaloids: Chemistry and Biology* (Vol. 86, pp. 145–342). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.alkal.2021.04.001>
19. Rodrigues Da Silva, E., & Bernardes de Oliveira, C. (2020). Análise de erros de prescrição de morfina e tramadol em idosos: uma proposta de melhorias Analysis of prescription errors of morphine and tramadol in the elderly: a proposal for improvements. *Aletheia*, 42–55.
20. Paulo Da Rosa, J., & Dalla Vecchia, D. (2018). Análise das prescrições contendo morfina ev em pacientes internados no posto de enfermagem em um hospital de curitiba segundo escada analgésica da oms analysis of prescriptions containing morphine ev in patients admitted to the nursing station in a hospital in curitiba according to the who analgesic ladder. *UNIAN-DRADE*, 19(3), 139–144. <https://doi.org/10.5935/1519-5694.20180018/revuniandrade.v19n3p139-144>
21. Uppsala Monitoring Centre (UMC). (2021). *The year in review Annual report*.
22. ANDRADE, P. H. S. et al. Challenges to the consolidation of pharmacovigilance practices in Brazil: limitations of the hospital pharmacist. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, v. 11, p. 204209862093374, jan. 2020.