
EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO DE CONCEITOS

ADVERSE DRUG EVENTS: A REVIEW OF CONCEPTS

Thaís Teles de SOUZA¹, Rangel Ray GODOY¹, Roberto PONTAROLO², Michel Fleith OTUKI², Cassyano Januário CORRER²

1 - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Brasil.
Email: thaisteles1@hotmail.com

2 - Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Paraná, Brasil.

RESUMO:

Para um planejamento de farmacovigilância ser bem sucedido, os termos utilizados para segurança no uso dos medicamentos precisam ser cuidadosamente definidos, visto que as classificações adotadas atualmente são bastante confusas e limitadas. Nesse sentido, o presente artigo tem como objetivo descrever as principais definições de eventos adversos a medicamentos e seus componentes, a fim de esclarecer pontos importantes sobre a segurança no uso de medicamentos e auxiliar no acompanhamento, prevenção, diagnóstico e resolução de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos. Os resultados demonstram que atualmente existe uma grande diversidade de definições diferentes ligadas à segurança do paciente relacionada com os medicamentos. Torna-se evidente a necessidade de padronização dos termos e definições utilizados no que diz respeito à segurança no uso de medicamentos.

Palavras-chave: Eventos adversos a medicamentos; Segurança no uso de medicamentos.

ABSTRACT:

For a pharmacovigilance plan to be successful, the terms used for the safe use of medications need to be carefully defined, since the classifications adopted today are quite confusing and limited. In this sense, the present article aims to describe the main definitions of adverse drug events and their components in order to clarify important points about the safe use of medications and assist in the monitoring, prevention, diagnosis and resolution of adverse events related to use of medications. The results show that there is currently a wide range of different definitions related to patient safety related medications. It becomes clear need for standardization of terms and definitions used in relation to the safe use of medicines.

Keywords: Adverse drug events; medication safety.

1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos ocupam um papel fundamental nos sistemas de saúde, sendo os principais recursos empregados na cura e controle de doenças, capazes de afetar decisivamente os cuidados de saúde. A utilização de medicamentos é a forma mais comum de terapia em nossa sociedade e embora o medicamento seja importante para o paciente, seu uso não é isento de riscos, podendo estar associado ao surgimento de morbidade e mortalidade (OMS, 2004; LEITE *et al.*, 2008; HAKKARAINEN *et al.*, 2012; PEREIRA GUERREIRO *et al.*, 2012).

As consequências do amplo uso de medicamentos têm impacto no âmbito clínico, humanístico e econômico, constituindo um problema de grande magnitude e repercutindo na segurança do paciente. Um medicamento pode ser considerado seguro quando não causa um novo problema de saúde no paciente, nem agrava um problema de saúde existente (MINO-LEON *et al.*, 2011; FERNANDEZ-CARRION *et al.*, 2012; TANGIISURAN *et al.*, 2012; TRAYNOR, 2012).

Nos últimos anos, as limitações do atual sistema de vigilância da segurança no uso de medicamentos têm sido reconhecidas, sendo a maior parte delas ocasionada pela falta de conhecimentos, clínicos e farmacológicos, no que diz respeito às consequências trazidas pelo uso de medicamentos. Além disso, existe atualmente uma grande diversidade nas definições utilizadas no que diz respeito à segurança do paciente relacionada aos medicamentos. Pintor-marmol *et al.* (2012) identificaram 60 termos e 189 definições diferentes ligadas à segurança do paciente relacionada com os medicamentos (). Recentemente, a Organização Mundial da Saúde publicou um relatório sobre a estrutura conceitual da classificação internacional sobre segurança do doente, com o objetivo de padronizar definições aceitas, determinando uma terminologia própria e as relações entre os conceitos (WHO, 2009).

Para um planejamento de farmacovigilância ser bem sucedido, os termos utilizados para segurança no uso dos medicamentos precisam ser cuidadosamente definidos, visto que as classificações adotadas atualmente são bastante confusas e limitadas. Nesse sentido, o presente artigo tem como objetivo descrever as principais definições de eventos adversos a medicamentos e seus componentes, a fim de esclarecer pontos importantes sobre a segurança no uso de medicamentos e auxiliar no acompanhamento, prevenção, diagnóstico e resolução de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos.

2. DESENVOLVIMENTO DO TEMA ESCOLHIDO

2.1 Eventos adversos a medicamentos

Evento adverso a medicamento (EAM) é definido como qualquer injúria ou dano causado ao paciente pela intervenção médica relacionada aos medicamentos, provocado pela utilização adequada, inadequada, ou pela falta de acesso àqueles

fármacos clinicamente necessários, e pode resultar em diferentes desfechos, incluindo o agravamento de uma patologia existente, a ausência de melhora esperada no estado de saúde, o surgimento de uma nova patologia, a mudança de uma função orgânica, ou uma resposta nociva devido ao uso de medicamentos (WHO, 2005; WHO, 2009). As principais definições de EAM são descritas no Quadro 1.

QUADRO 1. PRINCIPAIS DEFINIÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS ENCONTRADAS NA LITERATURA. Fonte: Correr, Otuki, 2013

Autor, ano	Definição
Bates <i>et al.</i> , 1993	Dano ou injúria resultante da administração de medicamentos.
Bates <i>et al.</i> , 1997	Qualquer dano ou lesão causado ao paciente pela intervenção da equipe de saúde relacionada aos medicamentos.
ASHP, 1998	Qualquer lesão ou dano advindo de medicamentos, provocado pelo uso ou falta de uso quando necessário.
Otero & Domínguez-Gil, 2000	Todos os eventos médicos (com danos ao paciente) que podem ocorrer durante o tratamento farmacológico.
Van den Bet <i>et al.</i> , 2000	Qualquer dano ou prejuízo relacionado com o uso de uma droga, mesmo que a relação de causa e efeito não possa ser provada.
Edwards & Aronson, 2000	Resultado adverso que ocorre quando um paciente está tomando um medicamento, mas que não é necessariamente imputável.
Rosa & Perini, 2003	Qualquer dano apresentado pelo paciente que possa ser imputado a medicamentos. Pode decorrer da utilização adequada, inadequada, ou mesmo, da falta de acesso àqueles fármacos clinicamente necessários.
OMS, 2004	Qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento. Pode decorrer da utilização adequada, inadequada, ou da falta de acesso à fármacos clinicamente necessários.
Forster <i>et al.</i> , 2004	Resultado adverso causado pelo uso de medicamento, definido por novos sintomas, sinais fisiológicos ou anormalidades em testes laboratoriais.
Nebeker <i>et al.</i> , 2004	Dano causado por medicamento ou por uso inapropriado de medicamento.
Cassiani, 2005	Qualquer dano ou injúria causada pela intervenção médica relacionada aos medicamentos, provocadas pelo uso ou falta do uso, quando necessários.
French Society of Clinical Pharmacy, 2005	Qualquer acidente ocorrido durante o tratamento do paciente, resultantes quer de cuidados adequados, ou de cuidados inadequados ou de qualidade inferior.
CEFACE, 2006	Dano leve ou grave causado pelo uso (ou falta de uso) de um medicamento.

Os eventos adversos potenciais a medicamentos são graves erros de medicação que possuem potencial para causar eventos adversos, mas não ocasionaram, seja por acaso ou por que foram interceptados ou corrigidos (). Os EAMs podem ser evitáveis (preveníveis) ou inevitáveis (não preveníveis). Os eventos adversos evitáveis são aqueles associados a erros de medicação e não teriam ocorrido se o paciente tivesse recebido padrões adequados de assistência apropriada. Os eventos adversos inevitáveis são geralmente associados às reações adversas a medicamentos e não resultam de erros, mas refletem o risco inerente aos medicamentos (KAUSHAL; BATES, 2001; ARONSON; FERNER, 2005; WHO, 2009).

2.2 Erros de medicação

Erro de medicação (EM) inclui qualquer desvio dos padrões normais de atendimento adequado para o momento da terapia medicamentosa, enquanto o medicamento se encontra sob o controle do profissional de saúde, do paciente ou do consumidor, e que pode, de fato ou potencialmente, ser a causa de um evento adverso para o paciente. Por definição, um erro de medicação é sempre evitável, porque evidencia o que deveria ter sido feito durante a terapia medicamentosa, podendo estar relacionado a um ou vários estágios do processo de uso de medicamentos, tais como: prescrição, dispensação, preparação, armazenamento, distribuição, administração, monitorização, assim como suas interfaces, como a comunicação e a transcrição (NCC MERP, 2011; FRENCH SOCIETY OF CLINICAL PHARMACY, 2005; WHO, 2009; LISBY *et al.*, 2010). As principais definições de EM são apresentadas no Quadro 2.

QUADRO 2. PRINCIPAIS DEFINIÇÕES DE ERRO DE MEDICAÇÃO ENCONTRADAS NA LITERATURA. Fonte: Correr, Otuki, 2013

Autor, ano	Definição
NCC MERP, 1998	Qualquer evento evitável que, de fato ou potencialmente, conduz ao uso inadequado de medicamento. Esse conceito implica que o uso inadequado pode ou não lesar o paciente e não importa se o medicamento se encontra sob o controle de profissionais de saúde, do paciente ou do consumidor.
Cassiani, 2000	Qualquer erro no processo de prescrição, dispensação ou administração de um ou mais medicamentos.
Rosa & Perini, 2003	Qualquer evento evitável que, de fato ou potencialmente, pode ter sido causado devido ao uso inapropriado de medicações ou levar a um dano no paciente enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, paciente ou consumidor.
French Society of Clinical Pharmacy, 2005	Qualquer desvio dos padrões normais de atendimento adequado para o momento da terapia medicamentosa. Trata-se de uma omissão não intencional que pode, de fato ou potencialmente, ser a causa de um evento adverso ocorrer ao paciente.
NCC MERP, 2011	Qualquer evento evitável que pode causar ou levar ao uso inadequado de medicação ou dano ao paciente enquanto a medicação está no controle do profissional de saúde, paciente ou consumidor.

O EM é uma questão multiprofissional e as circunstâncias que o envolve são multifatoriais, não se limitando apenas a uma categoria profissional. Os erros podem trazer danos e prejuízos diversos ao paciente, desde o aumento do tempo de permanência em uma instituição hospitalar e necessidade de intervenções diagnósticas e terapêuticas, até consequências trágicas, como a morte (KOHN *et al.*, 2001; ANDERSON *et al.*, 2002; WHO, 2009; LISBY *et al.*, 2010; NCC MERP, 2011).

Os EM e as RAMs estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos e, além de representarem um sério risco à saúde do paciente, também estão diretamente associados ao aumento de custos no serviço de saúde (HENNESSY, 2000; HEPLER, 2000; ERNST; GRIZZLE, 2001).

2.3 Reações adversas a medicamentos

Reação adversa a medicamento (RAM) é definida como qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, resultante da administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças ou modificação de funções fisiológicas (OMS, 2004; FRENCH SOCIETY OF CLINICAL PHARMACY, 2005; BECQUEMONT, 2009; WHO, 2009). As principais definições de RAM são descritas no Quadro 3.

QUADRO 3. PRINCIPAIS DEFINIÇÕES DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ENCONTRADAS NA LITERATURA. Fonte: Correr, Otuki, 2013

Autor, ano	Definição
OMS, 1972	Qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se manifeste após a administração do medicamento, em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade.
Edwards & Aronson, 2000	Reação nociva e desagradável, resultante de intervenção relacionada ao uso de um medicamento, cuja identificação permite prever riscos de futura administração, assegurar a prevenção e tratamento específico, bem como determinar alteração da dosagem ou cessação do tratamento.
OMS, 2004	Resposta nociva e não-intencional a um medicamento, que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos.
Aronson & Ferner, 2005	Uma apreciável reação nociva ou desagradável, resultante de uma intervenção relacionada com a utilização de um medicamento.
French Society of Clinical Pharmacy, 2005	Uma resposta a um medicamento, que é nociva e involuntária, que ocorre em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou na recuperação, correção ou modificação de funções fisiológicas.
CEFACE, 2006	Todo efeito prejudicial e indesejado que se apresenta depois da administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade ou com objetivo de modificar uma função biológica.
Becquemont, 2009	Uma resposta a um medicamento, que é nociva e não intencional e que ocorre em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para modificação de funções fisiológicas.

As RAMs podem ocasionar desde consequências de pouca relevância clínica ao paciente até prejuízos graves como hospitalização, incapacitação ou morte. Reação adversa grave a medicamentos é qualquer reação adversa que conduza à morte, coloque a vida em perigo, requeira a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização, provoque uma deficiência persistente ou significativa incapacidade (ASHP, 1995; MOORE *et al.*, 1998; MIGUEL *et al.*, 2012; SMYTH *et al.*, 2012; WU; BELL; WODCHIS, 2012).

Existem diversas classificações para RAM, muitas delas consideradas simplistas e insuficientes. O Quadro 4 apresenta as principais classificações das RAM.

QUADRO 4. PRINCIPAIS CLASSIFICAÇÕES DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ENCONTRADAS NA LITERATURA. Fonte: Correr, Otuki, 2013

Autor, ano	Classificação
Karch & Lasagna, 1975 (KARCH; LASAGNA, 1975)	<ul style="list-style-type: none"> • Definida: Segue uma razoável sequência cronológica e uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, e é confirmada pela melhora ao suspender o medicamento e reaparecimento ao repetir a exposição. • Provável: Segue uma razoável sequência cronológica e uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, e não pode ser explicada pelas características conhecidas do estado clínico do paciente. • Possível: Segue uma razoável sequência cronológica e uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, mas pode ter sido produzida pelo estado clínico do paciente ou outras terapêuticas concomitantes. • Condicional: Segue uma razoável sequência cronológica, não segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, e não pode ser explicada pelas características clínicas conhecidas. • Duvidosa: Não segue os critérios acima.
Uppsala Monitoring Centre, 1991 (UPPSALA MONITORING CENTRE (UMC), 1991)	<ul style="list-style-type: none"> • Muito frequente: >10% • Frequente: > 1% e < 10% • Infrequente: > 0,1% e < 1% • Rara: > 0,01% e < 0,1% • Muito rara: <0,01%
Naranjo & Busto, 1991 (NARANJO; BUSTO, 1991)	<ul style="list-style-type: none"> • Leve: Não requer tratamentos específicos e não é necessária a suspensão da droga. • Moderada: Exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão da droga agressora. Pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico. • Grave: Potencialmente fatal, requer a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa, requer hospitalização ou prolonga a estadia de pacientes já internados. • Letal: Contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente.
Rang & Dale, 1997 (RANG; DALE; RITTER, 1997)	<ul style="list-style-type: none"> • Superdosagem relativa: Quando um fármaco é administrado em doses terapêuticas, mas suas concentrações são superiores às habituais. • Efeito colateral: Inerente à própria ação farmacológica do medicamento, porém, o aparecimento é indesejável no momento de sua aplicação. • Efeito secundário: Ocorre devido não à ação farmacológica principal do medicamento, mas como consequência do efeito buscado. • Idiosincrasia: Reações nocivas, às vezes fatais, que ocorrem em uma minoria dos indivíduos. Definida como uma sensibilidade peculiar a um determinado produto, motivada pela estrutura singular de algum sistema enzimático. • Hipersensibilidade alérgica: Para sua produção é necessária a sensibilização prévia do indivíduo e a mediação de algum mecanismo imunitário. Trata-se de reação de intensidade não relacionada com a dose administrada. • Tolerância: Fenômeno pelo qual a administração repetida, contínua ou crônica de uma droga na mesma dose, diminui progressivamente a intensidade dos efeitos farmacológicos, sendo necessário aumentar gradualmente a dose para poder manter os efeitos na mesma intensidade.
Rawlins & Thomas, 1998 (RAWLINS; THOMAS, 1998)	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo A (Previsíveis): Relacionadas com a dose. Resultam de uma ação ou efeito farmacológico exagerado. Englobam reações produzidas por efeitos colaterais e secundários, superdosagem relativa, citotoxicidade, interações medicamentosas e características da forma farmacêutica. • Tipo B (Imprevisíveis): Não relacionadas com a dose. Resultavam de um efeito aberrante, sendo também chamadas de reações bizarras. Englobam as reações de hipersensibilidade, idiosincrasia, intolerância e aquelas decorrentes de alterações na formulação.
Wills & Brown, 1999 (WILLS; BROWN, 1999)	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo A: Relacionadas com a dose do medicamento e podem ser previsíveis com o conhecimento do mecanismo de ação da droga ou excipiente. • Tipo B: Farmacologicamente previsíveis, e envolvem interação do microorganismo com o hospedeiro e desaparecem com a retirada do medicamento. • Tipo C: Causadas por características químicas e pela concentração do agente agressor e não pelo efeito farmacológico da droga. • Tipo D: Acontecem em consequência do método de administração da droga ou pela natureza física da preparação (formulação). Se for retirada a droga ou alterada a formulação cessa a reação adversa. • Tipo E: Caracterizam-se por manifestações de retirada, ocorrem após a suspensão da

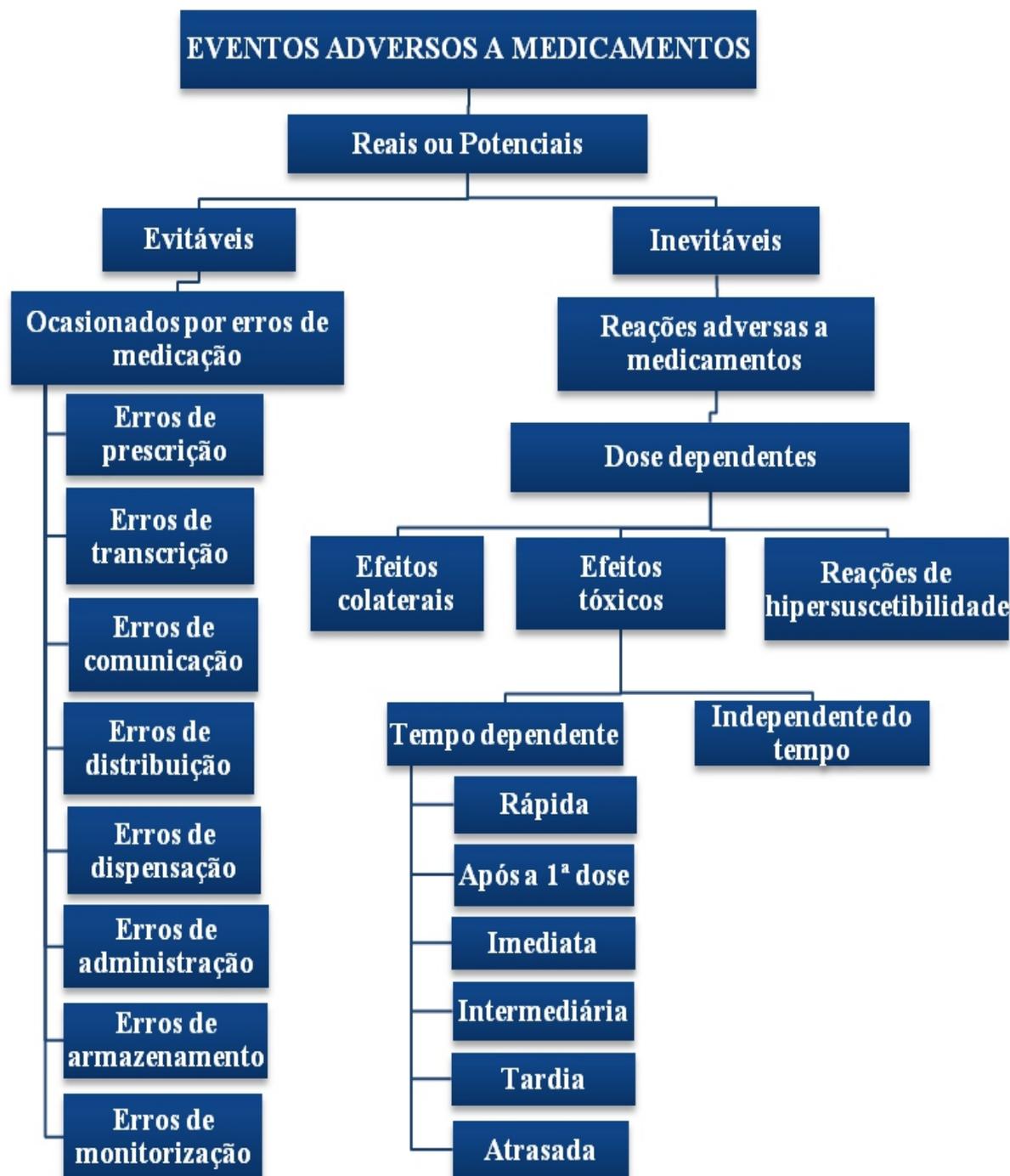
As mais recentes abordagens descritas no intuito de fornecer uma melhor compreensão das RAMs, auxiliar na sua classificação e na elaboração de planos clínicos de cuidado ou farmacovigilância foram os sistemas de classificação EIDOS e DoTS. O sistema EIDOS considera apenas os mecanismos biológicos que dão origem às RAMs e descreve aspectos do mecanismo pelo qual a RAM surge (FERNER; ARONSON, 2010), enquanto o sistema de classificação DoTS (modelo de pontos) descreve as características clínicas da RAM, uma vez que tenha ocorrido. (ARONSON; FERNER, 2003)

O sistema de classificação EIDOS considera cinco elementos do mecanismo das RAMs: as espécies químicas extrínsecas (E) que iniciam o efeito ao interagirem com espécies químicas intrínsecas (I), em um determinado local do organismo (distribuição-D), o desfecho (O), que pode ser fisiológico ou patológico, e a sequela (S), que é a RAM. (FERNER; ARONSON, 2010)

O sistema de classificação DoTS é definido em três dimensões clínicas (dose, tempo e suscetibilidade), levando em consideração as propriedades do medicamento, da RAM (duração e gravidade) e do indivíduo (diferenças genéticas, patológicas e biológicas que conferem suscetibilidade). (ARONSON; FERNER, 2003) De acordo com tal sistema, todos os efeitos dos medicamentos, benéficos e adversos, estão relacionados à dose, visto que todos eles envolvem interações entre as entidades químicas, estando sujeitos à lei da ação das massas e, portanto, devem ser classificados de acordo com a relação entre a curva dose-resposta para o benefício e a curva dose-resposta para o dano. Além disso, muitos efeitos farmacológicos dependem tanto da concentração da droga no local da ação quanto da evolução temporal. Dessa forma, as RAMs podem ser reações dependentes do tempo ou reações independentes do tempo. (ARONSON; FERNER, 2003)

Um diagrama de classificação para EAM que procura unir os conceitos clássicos da ligação entre eventos adversos, erros de medicação e RAMs com os novos sistemas de classificação foi proposto (CORRER; OTUKI, 2013), como observado na Figura 1.

FIGURA 9. DIAGRAMA DE CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS. Fonte: Correr, Otuki, 2013



4. CONCLUSÃO:

Atualmente existe uma grande diversidade de definições diferentes ligadas à segurança do paciente relacionada com os medicamentos. Torna-se evidente a necessidade de padronização dos termos e definições utilizados no que diz respeito à segurança no uso de medicamentos.

5. REFERÊNCIAS

AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. *Am J Health-Syst Pharm*, v. 52, n. 4, p.417-419, 1995.

AMERICAN SOCIETY OF HEALTHY-SYSTEM PHARMACISTS. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions 1998.

ANDERSON, J. G. *et al.* Evaluating the capability of information technology to prevent adverse drug events: a computer simulation approach. *J Am Med Inform Assoc*, v. 9, n. 5, p.479-90, 2002.

ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *British Medical Journal*, v. 327, n. 7425, p.1222-1225, 2003.

ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Safety*, v. 28, n. 10, p.851-870, 2005.

ASPDEN, P. *et al.* Patient Safety: Achieving a New Standard for Care. INSTITUTE OF MEDICINE, C. O. D. S. F. P. S. Washington, D.C.: National Academy Press: 550p p. 2004.

BATES, D. W.; LEAPE, L. L.; PETRYCKI, S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med*, v. 8, n. 6, p.289-294, 1993.

BATES, D. W. *et al.* The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *Jama-Journal of the American Medical Association*, v. 277, n. 4, p.307-311, 1997.

BECQUEMONT, L. Pharmacogenomics of adverse drug reactions: practical applications and perspectives. *Pharmacogenomics*, v. 10, n. 6, p.961-9, 2009.

CASSIANI, S. H. B. Erros na administração de medicamentos: estratégias de prevenção. *Rev Bras Enfermagem*, v. 53, n. 3, p.424-430, 2000.

CASSIANI, S. H. B. A segurança do paciente e o paradoxo no uso de medicamentos. *Revista brasileira de enfermagem*, v., n., p.95-99, 2005.

CENTRO DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CEARÁ (CEFACE). Manual para o bom desempenho das atividades do CEFACE 2006.

CORRER, C. J.; OTUKI, M. F. A prática farmacêutica na farmácia comunitária. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, v. 356, n. 9237, p.1255-9, 2000.

ERNST, F. R.; GRIZZLE, A. J. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash)*, v. 41, n. 2, p.192-9, 2001.

FERNANDEZ-CARRION, F. *et al.* Withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit. incidence and risk factors. *Med Intensiva*, v., n., 2012.

FERNER, R. E.; ARONSON, J. K. EIDOS: A Mechanistic Classification of Adverse Drug Effects. *Drug Safety*, v. 33, n. 1, p.15-23, 2010.

FORSTER, A.; HALIL, R.; TIERNEY, M. Pharmacist surveillance of adverse drug events. *American Society of Health-System Pharmacists*, v. 61, n., p.1466-1472, 2004.

FRENCH SOCIETY OF CLINICAL PHARMACY. Terminologie de l'erreur médicamenteuse. Société Française de Pharmacie Clinique. Paris: 64 pages p. 2005.

GRAHAME-SMITH, D. G.; ARONSON, J. K. Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy. 3. ed: Oxford: Oxford University Press, 2002.

HAKKARAINEN, K. M. *et al.* Modelling drug-related morbidity in Sweden using an expert panel of physicians. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 68, n., p.1309-1319, 2012.

HENNESSY, S. Potencialmente remediáveis features of the medication: use environment in The United States *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 57, n., 2000.

HEPLER, C. D. Observations on the conference: A pharmacist's perspective. *Am American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 57, n., p.590-594, 2000.

KARCH, F. E.; LASAGNA, L. Adverse drug reactions. A critical review. *Jama*, v. 234, n. 12, p.1236-41, 1975.

KAUSHAL, R. B.; BATES, D. W. Computerized Physician Order Entry (CPOE) with Clinical Decision Support Systems (CDSSs). In: SHOJANIA, K. G., *et al* (Ed.). Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2001. p. 59-69.

KOHN, L. T. *et al*. To err is human. Building a safer health system. ed. Washington (DC) National Academy Press, 2001.

LEITE, S. N.; VIEIRA, M.; VEBER, A. P. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 13, n. 1, p.793-802, 2008.

LISBY, M. *et al*. How are medication errors defined? A systematic literature review of definitions and characteristics. *Int J Qual Health Care*, v. 22, n., p.507-518, 2010.

MIGUEL, A. *et al*. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v., n., 2012.

MINO-LEON, D. *et al*. A pharmacoepidemiological study of potential drug interactions and their determinant factors in hospitalized patients. *Revista de investigación clínica*, v. 63, n. 2, p.170-178, 2011.

MOORE, N. *et al*. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 45, n. 3, p.301-308, 1998.

NARANJO, C. A.; BUSTO, U. Reações adversas a drogas. In: KOOGAN, G. (Ed.). *Princípios de Farmacologia médica*. Rio de Janeiro, 1991. p. 537-542.

NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION (NCC MERP). Taxonomy of Medication Errors. Disponível em: <<http://www.nccmerp.org/pdf/taxo2001-07-31.pdf>> Acesso em: 22 de julho de 2011.

NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION (NCC MERP). About Medication Errors. What is a Medication Error? Disponível em: <<http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>> Acesso em: 22 de julho de 2011.

NEBEKER, J. R.; BARACH, P.; SAMORE, M. H. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*, v. 140, n. 10, p.795-801, 2004.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). International drug monitoring: the role of national centers. Genebra OMS 1972.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS) / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília: OPAS/OMS 2004.

OTERO, M. J.; DOMÍNGUEZ-GIL, A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patologia emergente. *Farm Hosp*, v. 24, n. 3, p.258-266, 2000.

PEREIRA GUERREIRO, M.; MARTINS, A. P.; CANTRILL, J. A. Preventable drug-related morbidity in community pharmacy: commentary on the implications for practice and policy of a novel intervention. *Int J Clin Pharm*, v. 34, n. 5, p.682-5, 2012.

PINTOR-MARMOL, A. *et al.* Terms used in patient safety related to medication: a literature review. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v., n., 2012.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. *Farmacologia*. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 1997.

RAWLINS, M. D.; THOMAS, S. H. L. Mechanisms of adverse drug reactions In: (Ed.). *Davies's Textbook of adverse drug reactions*ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. p. 971p (p.40-64).

ROSA, M. B.; PERINI, E. Erros de medicação: quem foi? Medication errors: who is responsible? , v., n., p.335-341, 2003.

SMYTH, R. M. *et al.* Adverse drug reactions in children--a systematic review. *PLoS One*, v. 7, n. 3, p.e24061, 2012.

TANGIISURAN, B. *et al.* Adverse Drug Reactions in a Population of Hospitalized Very Elderly Patients. *Drugs Aging*, v., n., 2012.

TRAYNOR, K. Poor medication adherence remains a problem. *Am J Health Syst Pharm*, v. 69, n. 21, p.1850, 2012.

UPPSALA MONITORING CENTRE (UMC). Definitions. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/defs.html>> Acesso em: 20 de julho de 2011.

VAN DEN BEMT, P. *et al.* Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharmacy World & Science*, v. 22, n. 2, p.62-66, 2000.

WILLS, S.; BROWN, D. A. A proposed new means of classifying adverse reactions to medicines. *The Pharmaceutical Journal*, v. 262, n., p.163-165, 1999.

WORLD ALLIANCE FOR PATIENT SAFETY. WHO Draft Guidelines for Adverse Event Reporting and Learning Systems. Geneva: WHO/EIP/SPO/QPS 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Conceptual framework for the international classification for patient safety: WHO 2009.

WU, C.; BELL, C. M.; WODCHIS, W. P. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study. *Drug Saf*, v. 35, n. 9, p.769-781, 2012.