

Terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar

Terminology for drug incidents in the hospital context

Maria de Almeida Rocha Rissato ¹

Nicolina Silvana Romano-Lieber ²

Renato Rocha Lieber ³

Abstract

In-hospital drug incidents cause problems for patients and additional costs for the health system. The variety of terms used to report them leads to disparities in research results and confuses the professionals that report them. This study aimed to review the terms used to describe drug incidents by collating them with the official concepts and definitions. PubMed, MEDLINE, IPA, and LILACS were searched to select studies published from January 1990 to December 2005. Thirty-three publications were selected. The supranational terminology recommended for describing drug incidents proved insufficient, but there was consensus that the expressions are used as a function of the type of incident. Adverse drug reaction is used when no intent is identified. Adverse drug event mainly describes incidents during hospitalization, and drug-related problem is used in studies on pharmaceutical care (use or lack of the drug). Still, the division between these categories is neither clear nor simple. Future studies on the relations between categories and multidisciplinary research on human error could support proposals for new concepts.

Medication Errors; Pharmaceutical Preparations; Drugs Relations

Introdução

Os medicamentos contribuem de forma significativa para melhorar a qualidade de vida das pessoas trazendo-lhes benefícios sociais e econômicos, mas seu uso não é isento de risco. Historicamente, os estudos envolvendo segurança dos medicamentos centravam-se nas suas reações adversas (RAM). Porém, o conceito de segurança é dinâmico. A percepção do que é aceito como seguro e as exigências em relação à segurança dos medicamentos modificou-se ao longo do século XX, em função dos avanços terapêuticos alcançados e à luz de desastres resultantes da utilização de medicamentos ¹.

Mudanças metodológicas significativas têm sido introduzidas nas pesquisas que envolvem o monitoramento do uso dos medicamentos. Essas mudanças refletem o reconhecimento de que os incidentes podem ser provocados, não somente pelo risco intrínseco do produto quando usado em condições apropriadas, mas, também, por falhas ou erros ocorridos durante o processo de utilização, caracterizando o uso inapropriado, que colocam em risco a segurança do paciente ^{1,2}.

Incidentes com medicamentos têm recebido atenção dos profissionais, das instituições e das autoridades sanitárias no mundo todo, pois contribuem para o aumento da morbidade, da estadia hospitalar, impõem custos ao sistema de saúde e afetam a qualidade da assistência presta-

¹ Hospital Universitário Regional de Maringá, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Brasil.

² Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

³ Faculdade de Engenharia de Guaratinguetá, Universidade Estadual Paulista, Guaratinguetá, Brasil.

Correspondência

N. S. Romano-Lieber
Departamento de Prática de Saúde Pública, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.
Av. Dr. Arnaldo 715, São Paulo, SP
01246-904, Brasil.
nicolina@usp.br

da ao paciente^{1,3}. Nos Estados Unidos, os custos do serviço de saúde com morbidade e mortalidade relacionados a medicamentos foram calculados em mais de 76,6 bilhões de dólares no ano de 1995⁴. Alguns estimam em aproximadamente dois mil dólares o custo adicional associado aos pacientes hospitalizados com evento adverso e o aumento de aproximadamente 1,9 dias na permanência hospitalar⁵.

Para descrever este leque de incidentes, ainda não há terminologia unificada e padronizada na literatura internacional. Embora a Organização Mundial da Saúde (OMS) venha patrocinando os esforços nesse sentido⁶, como aquele promovido pelo Comitê Europeu de Especialistas em Administração de Segurança e Qualidade em Cuidados com Saúde (CEMSQHC), a natureza do processo de uso dos termos dificulta o propósito. Um relato importante de incidente pode se originar sob as mais variadas iniciativas, não só decorrentes dos profissionais da saúde, onde se inclui desde o médico prescritor até o administrador hospitalar, mas também dos próprios pacientes, seus familiares e de outras pessoas envolvidas⁷. Não é sem razão, portanto, que as propostas supranacionais se apresentem, por vezes, pouco restritivas em suas definições, de forma a acomodar muitas das expressões ainda em uso.

Por outro lado, à parte o fato freqüente do emprego de nomenclaturas decorrentes de traduções imprecisas, as comunicações de incidentes com medicamentos enfatizam, obviamente, o incidente em si, em detrimento da conotação que a expressão usada para descrevê-lo possa ter. Alguns autores notam que a variedade de termos resultante propicia divergências nos resultados das publicações e, na prática diária, pode confundir outros profissionais, os quais muitas vezes não sabem como classificar um evento que presenciaram ou que irão notificar. Com isso, impede-se o conhecimento do verdadeiro impacto provocado pelos incidentes associados a medicamentos, permanecendo o obstáculo a uma visão real do problema^{8,9,10,11}.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) disponibiliza um glossário para emprego em farmacovigilância, o qual segue a forma dos termos preconizada pela OMS¹². Com isso, as comunicações de incidentes com medicamentos no país sujeitam-se às mesmas dificuldades apontadas, onde a restrição intencionalmente limitada para o uso do termo acaba propiciando uma interpretação imprecisa sobre o fato descrito.

O objetivo desta revisão é examinar como os termos em uso para se descrever incidentes com medicamentos vêm sendo conceituados na literatura nacional e internacional quando se

apresentam sistematizações ou se examinam casos no contexto hospitalar. Propõe-se confrontar estas formas de uso com as conceituações/definições oficiais disponíveis, discutindo-se as possíveis implicações para o dimensionamento do problema.

Material e método

Realizou-se pesquisa bibliográfica selecionando-se trabalhos indexados no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2005 nas bases de dados eletrônicas PubMed (Literatura Médica Internacional), IPA (Internacional Pharmaceutical Abstracts), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). As palavras-chave utilizadas na busca foram *“adverse drug reaction”, “drug related problem”* e *“adverse drug events”*. Estes termos foram cruzados com os termos *“hospital”, “terminology(ies)”, “concept(ions)”, “classification(s)”, “taxonomy(ies)”* e *“characteristic(s)”*. Os resultados foram filtrados utilizando a expressão *“and”*. Além desses, foram incluídos alguns artigos citados nesses trabalhos, bem como outros localizados em revista farmacêutica de circulação nacional não indexada nas bases citadas.

Os artigos foram pré-selecionados a partir da leitura do resumo disponível. Foram incluídas publicações em português, inglês ou espanhol de estudos com dados primários ou artigos de revisão realizados em pacientes hospitalizados, pacientes atendidos no setor de emergência, ou ainda, pacientes atendidos em ambulatórios. Foram excluídos da análise artigos que não apresentavam resumos nas bases de dados ou que não puderam fornecer uma perspectiva ampla sobre o tema, tais como: estudos envolvendo apenas um tipo de evento adverso (interação medicamentosa, reação adversa); estudos relacionados apenas a um medicamento ou uma classe farmacológica; estudos restritos a um tipo específico de procedimento, especialidade médica ou grupos específicos de população; estudos envolvendo o tabaco, álcool e drogas ilícitas ou, ainda, aqueles estudos utilizados para validar índices, métodos ou bases de dados.

Resultados

A pesquisa resultou em 33 artigos distintos distribuídos em mais de uma base de dados, reunindo estudos de revisão ou apresentação de dados primários. A maioria dos estudos, 60%, foi publicada nos Estados Unidos. Os achados mostram variações tanto na terminologia empregada para

descrever os incidentes como na forma de conceituar cada termo utilizado.

Relativos à terminologia

Os termos “*adverse drug reaction*” [reação adversa a medicamento – RAM], “*drug-related problem*” [problema relacionado a medicamento – PRM] e “*adverse drug event*” [evento adverso a medicamento – EAM] são amplamente utilizados para descrever incidentes provenientes da utilização de medicamentos. Porém, outros termos também foram observados para descrever estas complicações, tais como “*drug-therapy problem*”, “*drug-related adverse events*”, “*medicine-related problem*”, “*medication-related problem*”, “*medication misadventures*”, “*drug-misadventuring*”, “*drug-related illness*”, “*drug-induced illness*”, “*drug-related admission*”, “*drug-related morbidity*”, “*drug-related incidents*”, “*iatrogenic disease*” e “*drug adverse effects*”.

Conceituação de Reação Adversa a Medicamentos

Com o propósito de atender a seu programa internacional de monitorização do uso de medicamentos, a OMS definiu RAM, em 1972, como “*resposta a um medicamento que é nociva, não intencional e que ocorre em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapêutica ou para modificação de função fisiológica*”¹³ (p. 9). Desde então, o sentido de RAM vem sendo conceituado ou definido, em atendimento às circunstâncias de pesquisa ou de consenso, como mostram as formas listadas na Tabela 1. No âmbito da Comunidade Européia, o CEMSQHC¹⁴ estabeleceu, em 2005, distinções para RAM, como a “RAM severa” e a “RAM imprevisível”. A primeira refere-se aos casos graves, enquanto a segunda refere-se aos casos em que as reações observadas, na forma ou na intensidade, deixaram de ser prognosticadas no sumário de descrição do produto.

Conceituação de Problema Relacionado a Medicamento

Para a OMS, PRM é um termo ainda objeto de trabalho de conceituação e definição no âmbito de programas e projetos. Em 2003, a instituição deu início ao projeto de Classificação Internacional para Segurança de Pacientes (ICPS) o qual se encontra ainda em andamento, com a fase de testes prevista para o biênio 2007-2008⁶. Por ora, o programa patrocinador do projeto disponibiliza o termo no glossário organizado pelo comitê europeu CEMSQHC¹⁴. Neste, adota-se para PRM, a mesma definição proposta pela Pharmaceutical Care Network Europe Foundation (PCNE)¹⁵ em 2003, resultado de conferência de trabalho de 1999 (Tabela 2). Todavia, em ressalva explícita, o comitê entende que o seu uso deve ser evitado no âmbito da

Tabela 1

Conceitos e definições do termo Reação Adversa a Medicamentos (RAM) encontrados em revisão da literatura. Período de 1990 a 2005.

| Conceitos/Definições de RAM | Referência | Ano |
|---|--|--------------|
| Qualquer resposta a um medicamento que é nociva, não intencional e que ocorre em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou terapia, excluindo falhas para alcançar a finalidade pretendida | Karch & Lasagna ⁵³ | 1975 |
| Qualquer resposta a um medicamento que seja inesperada, não intencional, indesejada ou excessiva e que requeira descontinuidade (terapêutica ou diagnóstica); modificação da terapia; modificação da dose (exceto ajustes para sua diminuição); necessidade de hospitalização; prolongamento da estadia em estabelecimento de saúde; necessidade de tratamento de suporte; complique significativamente o tratamento; afete negativamente o prognóstico ou resulte em dano temporário ou permanente, deficiência ou morte | ASHP ⁵⁴ ASHP ⁴⁰ | 1995 1998 |
| Qualquer resposta a um medicamento que é nociva e não intencional e que ocorre em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou terapia, ou para a modificação de função fisiológica, dado que esta resposta nociva não é devida a um erro de medicação | Van Den Bemt et al. ³⁰ | 2000 |
| Uma reação notavelmente perigosa ou desagradável, resultante de uma intervenção relacionada ao uso de um produto medicinal, que prediz o perigo de uma futura administração e justifica prevenção ou tratamento específico, ou alteração da dosagem ou retirada do produto | Edwards & Aronson ⁵² | 2000 |
| Dano causado diretamente por um medicamento em doses normais | Nebeker et al. ¹¹ | 2004 |

Tabela 2

Conceitos e definições do termo Problema Relacionado a Medicamentos (PRM) encontrados em revisão da literatura. Período de 1990 a 2005.

| Conceitos/Definições de PRM | Referência | Ano |
|---|---|------|
| Eventos ou circunstâncias envolvendo o tratamento medicamentoso pelo paciente que realmente ou potencialmente interferem com a realização do melhor resultado do medicamento | Hepler & Strand ¹⁷ | 1990 |
| Qualquer evento ou circunstância envolvendo a terapia medicamentosa que realmente ou potencialmente interfere no resultado apropriado para um paciente específico | ASHP ¹⁶ | 1993 |
| Evento indesejável relacionado ou suspeito de estar relacionado com a terapia medicamentosa que realmente ou potencialmente interfere no resultado desejado para o paciente | Cipolle et al. ¹⁸ | 2000 |
| PRM são problemas de saúde entendidos como resultados clínicos negativos, derivados da farmacoterapia que, produzidos por diversas causas, interferem no resultado terapêutico ou levam a efeitos indesejados | II Consenso de Granada ¹⁹ | 2002 |
| Uma circunstância que envolve um tratamento medicamentoso de um paciente que, realmente ou potencialmente, interfere na obtenção de um resultado ótimo | Van Den Bemt et al. ²¹ | 2000 |
| É um problema de saúde, relacionado ou suspeito de estar relacionado à farmacoterapia, que interfere ou pode interferir nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida do usuário | Ivama et al. ²⁰ | 2002 |
| Eventos ou circunstâncias envolvendo a terapia medicamentosa que realmente ou potencialmente interferem no resultado desejado de saúde | Pharmaceutical Care Network Europe Foundation ¹⁵ | 2003 |

segurança do medicamento, uma vez que seu emprego refere-se aos processos de atenção ou cuidado farmacêutico (“*pharmaceutical care*”), como aqueles decorrentes do provisionamento e da promoção de qualidade de vida, possibilitando confusões na abordagem sistêmica dessa segurança.

A Tabela 2 mostra a evolução do conceito de PRM. Este foi formalizado inicialmente como “*medication-related problems*”, graças à definição dada pela American System Health Pharmacy (ASHP) ¹⁶ em 1993, adotando a proposição de Hepler & Strand ¹⁷. Na década seguinte, outros ¹⁸ utilizaram o termo hoje em uso “*drug-therapy problem*” com pequena alteração no conceito anteriormente acertado.

Neste meio tempo, em 1998, um grupo de especialistas espanhóis em Atenção Farmacêutica promoveu o consenso na definição e análise dos PRMs, o qual foi revisado em 2002 e ficou conhecido como II Consenso de Granada ¹⁹. O mesmo ocorreu no Brasil, em 2002, quando foi apresentado o Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica ²⁰. Em contrapartida, a ANVISA define PRM como “*qualquer afastamento dos parâmetros de conformidade e no ciclo do medicamento que possam trazer risco ao usuário*” ¹². Outras formas de conceito e definição estão listadas na Tabela 2.

Conceituação de Evento Adverso a Medicamento

Alguns autores ^{21,22,23,24} utilizam a definição de RAM da OMS para descrever EAM, trazendo sérios prejuízos para o entendimento das distinções necessárias. A OMS define EAM como “*uma ocorrência médica inesperada que pode aparecer durante o tratamento com um produto farmacêutico, mas que não tem necessariamente uma relação causal com o tratamento*” ²⁵.

O CEMSQHC define EAM como “*qualquer dano ocorrido durante a terapia medicamentosa e resultante tanto do cuidado apropriado como do cuidado inadequado ou aquém do ótimo*” ¹⁴. Neste caso, EAM incluiria tanto as RAM decorrentes do uso normal, como algum dano secundário decorrente de erro de medicação, tanto pela omissão como pela comissão.

A Tabela 3 apresenta as demais ocorrências onde o conceito do termo EAM foi formalizado.

Alguns autores pesquisaram complicações decorrentes de procedimentos médicos nos Estados Unidos ^{26,27}. Muito embora sem fazer uso da forma explícita do termo EAM, o dano pelo uso dos medicamentos foi o “evento adverso” achado com mais freqüência nos dois estudos.

A expressão EAM foi utilizada pela primeira vez por Bates et al. ²⁸ em 1993. Em 1995, os mesmos pesquisadores avaliaram mais de 4 mil pacientes e introduziram um novo conceito para o

Tabela 3

Conceitos e definições do termo Evento Adverso a Medicamento (EAM) encontrados em revisão da literatura. Período de 1990 a 2005.

| Conceitos/Definições de EAM | Referência | Ano |
|---|------------------------------------|------|
| Dano (<i>injury</i>) causado por procedimentos médicos (e não pela doença subjacente) e que prolongam a hospitalização, produzem incapacitação na alta hospitalar, ou ambos | Brennan et al. ²⁶ | 1991 |
| Dano (<i>injury</i>) não intencional causado por procedimento médico e que resulta em incapacitação mensurável | Leape et al. ²⁷ | 1991 |
| Dano (<i>injury</i>) resultado da administração de medicamento (<i>drug</i>) | Bates et al. ²⁸ | 1993 |
| Dano (<i>injury</i>) decorrente de intervenção médica relacionada a um medicamento (<i>drug</i>) | Bates et al. ^{29,63} | 1995 |
| Dano (<i>injury</i>) advindo de medicamento (<i>medicine</i>) (ou da falta de um medicamento planejado) | ASHP ⁴⁰ | 1998 |
| Um resultado adverso que ocorre enquanto um paciente está usando um medicamento (<i>drug</i>) mas que não é, ou não é necessariamente, atribuído a este | Edwards & Aronson ⁵² | 2000 |
| Dano grave ou leve causado pelo uso (incluindo falta de uso) de um medicamento | Otero & Dominguez-Gil ¹ | 2000 |
| Resultado adverso causado pelo uso de medicamento, definido por novos sintomas, sinais fisiológicos ou anormalidades em testes laboratoriais | Forster et al. ⁶¹ | 2004 |
| Dano (<i>harm</i>) causado pelo uso de medicamento (<i>drug</i>)/Dano (<i>harm</i>) causado por medicamento (<i>drug</i>) ou por uso inadequado de medicamento | Nebeker et al. ¹¹ | 2004 |

termo ²⁹, o qual foi utilizado em estudos posteriores com pequenas adaptações ^{11,30,31,32,33,34,35,36}. A necessidade de reelaboração conceitual do EAM conforme as circunstâncias de pesquisa é um fato presente. Alguns autores ¹¹ chegam a propor duas definições diferentes no mesmo trabalho, uma derivada da literatura e outra referenciada na prática cotidiana.

Otero & Dominguez-Gil ¹, traduzindo EAM para o espanhol como “*acontecimiento adverso por medicamentos*”, propõem que os EAM sejam entendidos como “passíveis de prevenção” e “não passíveis de prevenção”. No primeiro caso, incluem-se os EAM decorrentes de erros de medicação. No segundo caso, presume-se o dano como decorrente do uso adequado do medicamento, ou seja, uma RAM.

No Brasil, seguindo uma proposta originalmente formulada por Strom em 2000, a ANVISA entende EAM como “*um resultado adverso que ocorre durante ou após o uso clínico de um medicamento*” ¹², em distinção ao proposto pela OMS.

Discussão

Entre os artigos localizados, o conceito ou o significado das expressões raramente foi objeto de exame de conotações ou das implicações pela forma apresentada. Conceituar significa dar opi-

nião, juízo ou idéia ³⁷. Ao expor o conceito de risco em saúde, Lieber & Romano-Lieber ³⁸ comentam que o entendimento do uso de palavras ou expressões é ao mesmo tempo irrelevante e crucial. Irrelevante porque é entendido por todos, mas crucial porque nem sempre a compreensão é tão clara como parece. Nos incidentes com medicamentos, outros observam o fato de forma semelhante, quando estudam as conceituações para o termo “*drug-related problem*” ³⁹.

As palavras se relacionam com significados, mas uma mesma palavra pode ter vários significados, dependendo do modo de uso. Nestes termos, o conceito pressupõe os critérios ou princípios que são determinados pelo uso ³⁸. Deste modo, para configurar terminologias e seus significados, importa o contexto do fato que se examina. Não cabe valoração desta ou daquela forma em detrimento de outras listadas em cada quadro, mas sim ter em conta a multiplicidade de situações possíveis de emprego do conceito, como sugere a configuração proposta por cada autor.

De maneira semelhante, a palavra definição, citada de forma corrente nos artigos, denota em muitos casos as necessidades do processo de pesquisa, uma vez que definir é expor com precisão ³⁷. Embora a necessidade imponha definições operacionais, é fato que na ausência de padronização dos termos para incidentes com medicamentos os autores se vejam forçados a

adotar formas de conceituação para melhor descrever os seus achados.

Em agravamento à variedade de conceitos ou definições, o estudo confirma aquilo que alguns identificaram como uma “torre de Babel”^{8,11}. Para a noção de fato danoso, por exemplo, prestaram-se as palavras “incidente” (*incident*), “problema” (*problem*) e “evento” (*event*). Enquanto que para a noção de dano, empregou-se “infortúnio” (*misadventure*), “doença” (*illness*), morbidade (*morbidity*) e “efeito” (*effect*). Para um termo essencial como “medicamento”, a revisão mostra o amplo uso enquanto sinônimos dos termos “*drug*”, “*medicine*” and “*medication*”. Neste aspecto em particular, a ASHP vem recomendando, desde 1998, o termo “*medicine*” ao invés de “*drug*”, tendo em vista a conotação de uso ilícito do termo “*drug*” em diversos países⁴⁰.

Ao mesmo tempo, num enfoque mais instrumental, vários autores preferiram classificar os EAM e os PRM ao invés de conceituá-los^{9,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51}.

Apesar de tudo, a revisão mostrou uma clara preferência na escolha das expressões em função do gênero de incidente estudado no medicamento. A expressão EAM foi mais utilizada nos estudos que envolviam pacientes hospitalizados, enquanto que a nomenclatura PRM foi preferida nos estudos que avaliaram atendimento ou hospitalizações conseqüentes de danos provocados pelo uso ou pela falta do uso de medicamentos.

Sobre a terminologia Reação Adversa a Medicamentos

Os termos “reação adversa” e “efeito adverso” são amplamente utilizados nos estudos de farmacovigilância como sinônimos. Mas para alguns, o “efeito adverso” é mais bem entendido do ponto de vista do produto, sendo uma característica intrínseca deste. Por outro lado, “reação adversa” é mais facilmente entendida quando se considera o paciente⁵². Entretanto, estes autores consideram que são termos intercambiáveis e são preferidos em relação aos termos “efeito tóxico” ou “efeito secundário”, expressões que outros recomendam evitar¹¹.

Alguns pesquisadores respeitam a condição preconizada pela OMS de limitar a definição/conceituação de RAM como a reação resultante do uso do medicamento nas doses normalmente preconizadas^{11,30,53}. Outros autores apresentam definições mais abrangentes, sem restringir a circunstância da ocorrência da reação adversa^{40,52,54}. Com isto, permite-se confundir a noção de RAM com outros tipos de eventos que ocorrem em circunstâncias distintas daquelas em que

o uso do medicamento se dá nas doses normalmente recomendadas.

Todavia, para Meyboom et al.⁵⁵ a expressão “*dose normalmente utilizada pelo homem*” é menos inequívoca do que parece. Na prática clínica, uma dose abaixo da máxima recomendada para um dado medicamento pode ser alta o suficiente para causar dano em um determinado paciente, por decorrência de falhas na sua excreção, interações medicamentosas ou procedimentos alimentares, por exemplo. Estas situações podem ou não ser incluídas na conceituação de RAM da OMS, dependendo da avaliação do pesquisador.

O programa internacional de farmacovigilância da OMS é dirigido principalmente à notificação de eventos adversos sérios⁵⁴. Por outro lado, a palavra “nocivo” (*noxious*), expressa em sua definição de RAM, foi considerada “vaga” por Edwards & Aronson⁵², na medida em que não considera os danos leves, deixando um caminho amplo para subjetividade na classificação da severidade do dano. Todavia, a sua forma de conceito, como mostra a Tabela 1, fica condicionada às medidas corretivas subseqüentes, traduzindo, portanto, uma lógica circular. Cabe notar que a expressão “sério” (*serious*), traduzindo risco à vida, não se confunde com severidade (*severity*), o qual denota intensidade do agravo.

Em consenso entre as proposições, está o entendimento que uma RAM deve referir-se a uma condição de não intencionalidade. Também em consenso com a definição da OMS, está o uso do termo “resposta” para denotar-se a reação adversa, causando, todavia, outra confusão. Ocorre que a expressão “resposta” é consagrada na toxicologia como a reação apresentada por um grupo (relação dose-resposta) em distinção daquela apresentada por um indivíduo (relação dose-efeito)⁵⁶. Mas as comunicações de RAM freqüentemente referem-se a pacientes isolados.

Sobre a terminologia Problema Relacionado a Medicamentos

No período compreendido por esta revisão, o termo PRM foi empregado principalmente em estudos avaliando atendimento ou hospitalização, decorrentes de complicações pelo uso ou falta de uso do medicamento, incluindo reação adversa a medicamento, não adesão ao tratamento indicado, falha terapêutica e erros de medicação.

Apesar de vários artigos apresentarem a expressão PRM, poucos discutem a terminologia. Como a própria definição indicada pela OMS reserva o caráter amplo ao incluir “evento” ou “circunstâncias” nos PRM, não surpreende que a formulação de conceito/definição venha sendo conduzida em diferentes direções. Assim, em-

bora o termo PRM pareça ser auto-explicativo, observam-se diferentes conotações. Em conformidade com a proposta patrocinada pela OMS, a maioria das definições enfatiza a prevenção e inclui os PRMs potenciais, outros analisam somente os PRM reais, outros, ainda, se concentram na perspectiva do paciente ou no resultado da farmacoterapia³⁹.

A observação dos resultados encontrados mostra ainda que, enquanto alguns destacam que um PRM é um evento ou circunstância relacionado à farmacoterapia (ou suspeito de estar relacionado a ela) que interfere no resultado do uso do medicamento pelo usuário, outros afirmam que um PRM já é um resultado do uso do medicamento, como nos consensos brasileiro e espanhol.

Entretanto, apesar de concordarem na ausência do conceito, ao destacarem o “resultado”, cada um destes dois conceitos tem suas particularidades. Assim, no conceito de Granada, os danos potenciais não foram considerados e a avaliação é baseada não no efeito intrínseco do medicamento mas no resultado clínico negativo^{19,57}. No consenso brasileiro são contemplados os danos potenciais, considera-se a perspectiva do paciente e incorpora-se o problema de saúde de forma ampla como sinal ou sintoma que pode ser observado pelo profissional de saúde ou pelo próprio usuário do medicamento²⁰.

O conceito espanhol é mais positivo nas afirmações enquanto o brasileiro pode dificultar a definição de um acontecimento como PRM quando afirma: “*relacionado ou suspeito de estar relacionado*”, “*que interfere ou pode interferir*”. Este último também introduz a idéia de “qualidade de vida”, expressão de uso recente, mas que também carece de conceituação.

Todavia, as restrições ao uso da expressão PRM pelo CEMSQHC¹⁴ no âmbito da segurança do medicamento fazem sentido. A terminologia apresentada por Hepler & Strand¹⁷ estava inserida no processo de “Cuidados Farmacêuticos” para estudos em farmácias comunitárias. A proposição de “Cuidados Farmacêuticos” tem como objetivo contribuir para redução da morbimortalidade associada ao uso de medicamentos, e inclui a prevenção dos problemas, centrando-se nos resultados da terapia medicamentosa sob a perspectiva do paciente¹⁸. Neste contexto, nem todo PRM está associado a um dano.

Sobre a terminologia Evento Adverso a Medicamento

EAM dispõe de duas definições supranacionais configuradas de formas distintas. Enquanto a OMS²⁵ enfatiza simplesmente a desnecessida-

de da relação causal para constatar o evento, o CEMSQHC¹⁴ enfatiza as questões de cuidado, a ponto de relacioná-lo à condição decorrente da ausência ou presença de um erro de medicação. Como um EAM em ausência de erro corresponderia a uma RAM, não surpreende o fato de alguns autores confundirem-se, conceituando EAM sob a definição de RAM, como notado.

Embora poucos artigos discutam a terminologia dos EAM, a Tabela 3 mostra que (i) há diferenças importantes entre os conceitos/definições; (ii) que estas diferenças refletem os dois enfoques apontados e (iii) que não tem havido convergência nas interpretações ao longo do tempo.

Na raiz da disputa encontra-se a definição acordada pela ASHP em 1998 que, ao entender a “falta de uso” de medicamento como uma das condições do EAM, possibilitou uma interpretação ampliada o suficiente para incluir os erros de medicação (omissão ou comissão)⁴⁰. Todavia, a consideração da “falta de uso” do medicamento (“*untreated indication*” ou “*indication without a drug*”) como causa de EAM tem sido alvo de discussão. Para alguns pesquisadores esta situação não diz respeito a medicamentos, pois não se verifica o seu uso³⁹. Para outros, esta circunstância poderia ser comparada à categoria de EAM potenciais ou, ainda, erro de prescrição⁵⁸. Além disso, a “condição clínica não tratada” tem sido objeto de estudo no contexto de atenção/cuidado farmacêutico (*pharmaceutical care*) já desde 1990, pressupondo, portanto, tratar-se de uma PRM e não de um EAM¹⁷.

Como resultado, a falta de um medicamento necessário, ou seja, quando o paciente apresenta uma condição clínica que requer um medicamento e esta situação não foi observada, vem sendo incluída como causa nas conceituações, tanto nos estudos de PRM como de EAM^{50,58,59,60}.

Exemplo da dificuldade de se acompanhar conceito é o trabalho de Nebeker et al.¹¹. Para estes, embora na prática corrente os EAMs possam incluir os danos causados tanto pelo uso apropriado como não apropriado de medicamentos, não se inclui o “não uso”. Todavia, na exposição de conceitos, consideraram como “erro de medicação com dano ao paciente” quando um acadêmico de medicina deixou de prescrever prednisona para um paciente hospitalizado com gota e a doença voltou a se manifestar.

Uma aproximação interpretativa entre EAM e PRM vem sendo propiciada não apenas pela inclusão do “não uso” como evento, mas também pelas formas de expressão do efeito. Como alguns incluem os sintomas em seu conceito de EAM, qualquer problema de saúde passa a ser entendido como dano⁶¹. Deste modo, o problema, si-

nal ou sintoma pode ser percebido por qualquer agente de saúde, inclusive o paciente, devendo ser considerado um desvio da normalidade ou do desejável⁶², exatamente como pressupõe a noção de qualidade de vida no PRM.

Em contrapartida, as definições supranacionais, tanto da OMS como do comitê europeu CEMSQHC, atendem algumas críticas relevantes. Edwards & Aronson⁵² comentam que as palavras “*injury*” e “*medical*” na definição de EAM, inexistentes nas definições supranacionais e utilizadas por alguns autores^{29,63}, são ambíguas, na medida em que não há razão para que a intervenção tenha sido médica para causar o efeito adverso. Neste contexto, a automedicação também pode desencadear evento adverso dependendo do comportamento do usuário, podendo ser o uso do medicamento, apropriado ou não.

Considerações finais

A necessidade em si de uma padronização de terminologia é indiscutível. No contexto de prevenção, depende-se de estudos e pesquisas que, ao disponibilizar mais conhecimento sobre os medicamentos, viabilizam os programas de farmacovigilância. A possibilidade de melhorar a segurança do paciente depende da quantificação e avaliação criteriosa e detalhada das circunstâncias em que ocorrem os incidentes e dos fatores envolvidos, descritos nestas pesquisas. E, como notam alguns, a comparação dos resultados de diferentes estudos só é possível mediante avaliação da confiabilidade e consistência dos dados, que são conseqüência de critérios rigorosos de uniformidade na elaboração dos protocolos⁶⁴. Todavia, confirmando as colocações de Meyboom et al.⁵⁵, o presente trabalho mostra que, mesmo sob aspectos mais fundamentais, a linha divisória entre três categorias importantes da farmacovigilância não é clara e nem simples.

À parte esses aspectos fundamentais na conceituação, distantes da condição inequívoca, existem ainda, para cada categoria analisada, desdobramentos classificatórios importantes para a farmacovigilância. Subcategorias como “EAM potenciais” (*potencial adverse drug event*) como vêm sendo proposto por alguns^{1,16}, ou “EAM evitável” (*preventable adverse drug event*), como quiseram outros⁶⁵, eventos estes que chegam a ser entendidos como “quase-erros” (“*near misses*” ou “*close calls*”)¹, remetem a outro nível de relação do fenômeno “incidente com medicamento” aqui estudado. Aquilo que até então estava restrito à dimensão biológica, ganha o enquadramento exclusivo da dimensão humana,

pois “erro” é próprio da escolha e da decisão e não do mundo natural.

Quando se interage na dimensão humana, raramente as perspectivas são aquelas mesmas da natureza. Por exemplo, “erros de medicação” são por definição “eventos evitáveis”¹, mas nem todo “evento evitável” é “erro de medicação”. Muitas vezes, as decisões são subjetivas e dependem do olhar do observador. Muitos eventos hoje classificados como “não evitáveis” podem, ao longo do tempo, com o avanço tecnológico e das pesquisas, serem classificados como evitáveis e inaceitáveis^{51,66}. Ou seja, o conhecimento, enquanto dimensão humana e ao contrário da dimensão natural, não é um fato dado, mas é um processo em construção.

Não é sem razão, portanto, o debate em posições diametralmente opostas nas questões de erro e prevenção estabelecido entre Otero & Schmitt⁶⁷ e Nebeker et al.⁶⁸ Enquanto as primeiras se propõem a “*construir um sistema de uso de medicamento à prova de falhas*” (*fail-safe*)⁶⁷ (p. 77), os segundos, enquanto clínicos, compartilham da experiência que “*nem todos os erros são evitáveis, dadas as limitações intrínsecas dos comportamentos e dos sistemas humanamente configurados*”⁶⁸ (p. 79).

Definições e conceitos para “erros de medicação”, bem como as suas relações de previsibilidade, embora fundamentais para farmacovigilância, não podem ser analisados e discutidos sem se examinar previamente o que se entende por “erro” num sentido mais amplo e profundo. Esta tarefa cabe necessariamente a uma futura pesquisa interdisciplinar, envolvendo outros conhecimentos como os da psicologia cognitiva, dos fatores humanos no trabalho e da sociologia organizacional, como tem sido feito em muitas outras áreas de conhecimento. O entendimento do erro humano vem alocando amplo esforço de compreensão dos processos de tomada de decisão e do papel das suas circunstâncias e não se reduz a uma simples definição⁶⁹.

Este trabalho mostra ainda outra dificuldade importante que caminha ao lado da proposição de conceitos. Muitas palavras e expressões têm particularidades lingüísticas intraduzíveis. Por exemplo, Hope et al.³⁵ preferiram denominar os danos causados pelo uso de medicamentos como “*harm*” ao invés de “*injury*”. Para eles, “*injury*” é um termo mais próprio para o concreto, como “fraturas ósseas”, enquanto “*harm*” denota sintomatologia, mais adequado para os incidentes com medicamentos. Todavia, em português, não se dispõe dessa distinção. Outro exemplo é o termo usado para “erro”. O inglês, ao contrário do português, dispõe de termos como “*error*” e “*miss*”, com diferentes conotações e que não se

confundem com falha (*fault*). Enquanto “*error*” denota “inexatidão”, “*miss*” lembra algo como “omissão”, ou “deixar escapar”, condições estas bastante distintas no contexto da tomada de decisão.

Nas condições hospitalares, a combinação dessas dificuldades conceituais e lingüísticas impõe procedimentos cuidadosos na proposição de terminologias, como vem sendo feito, por exemplo, para adaptação de instrumentos de avaliação. Como mostram Mendes et al.⁷⁰, o ajuste para o âmbito brasileiro de um instrumento canadense de avaliação e rastreamento de eventos adversos exigiu, entre outras, a ação combinada de comitês de especialistas em tradução e em aspectos técnicos, buscando-se um consenso nas equivalências semântica, idiomática e de experiência na tradução dos termos. Esta experiência recente mostra que as dificuldades desse gênero não podem ser superadas sem planejamento e articulação interdisciplinar, ações estas que deverão ser observadas no processo necessário de adaptação da terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar brasileiro.

Apesar de tudo, a revisão mostra que os pesquisadores, talvez mais pela consagração de uso e menos pela adequação conceitual, exercem preferência ao escolher os termos nas suas pesquisas hospitalares, ultrapassando ou reelaborando as definições supranacionais que se mostram insuficientes. Mesmo sob ambigüidades, o termo RAM foi a escolha preferencial quando não houve uma intencionalidade. Trabalhos que descrevem cuidados ou atenção em comunidade atingida preferiram usar a expressão PRM, enquanto que EAM foi o mais utilizado quando se descrevia incidentes durante a hospitalização.

Por fim, cabe ressaltar que, tão importantes quanto a definição ou o conceito em si, são as relações entre as categorias dos incidentes que se pode estabelecer. Futuros trabalhos deverão examinar essas possibilidades de configurações. Suas lógicas próprias, configurando o pertencimento e a exclusão, podem esclarecer mais sobre as possibilidades dos incidentes com medicamentos do que aquilo que as atuais definições permitem, sugerindo os novos termos necessários.

Resumo

Incidentes com medicamentos geram problemas aos pacientes e custos adicionais ao sistema de saúde. A variedade de termos utilizada para comunicá-los propicia divergências nos resultados de pesquisas e confundem notificados. Objetivou-se revisar os termos utilizados para descrever estes incidentes confrontando-os com as conceituações/definições oficiais disponíveis. Pesquisaram-se as bases PubMed, MEDLINE, IPA e LILACS para selecionar estudos publicados entre janeiro de 1990 e dezembro de 2005. Selecionaram-se 33 publicações. Verificou-se que a terminologia supranacional recomendada para descrever incidentes com medicamentos é insuficiente, mas que há consenso de uso das expressões em função do gênero do incidente. O termo Reação Adversa a Medicamento é mais utilizado quando não se verifica intencionalidade. A expressão Evento Adverso a Medicamento foi mais usada quando se descreviam incidentes durante a hospitalização; e Problema Relacionado a Medicamento foi mais utilizada em estudos que avaliaram atenção/cuidados farmacêuticos (uso/falta do medicamento). Ainda assim, a linha divisória entre essas três categorias não é clara e simples. Futuros estudos das relações entre as categorias e investigações multidisciplinares sobre erro humano podem subsidiar a proposição de novas conceituações.

Erros de Medicação; Preparações Farmacêuticas; Relações Medicamentosas

Colaboradores

M. A. R. Rissato participou da elaboração do projeto, levantamento bibliográfico, análise e discussão dos resultados e redação do artigo. N. S. Romano-Lieber participou da elaboração do projeto, análise e discussão dos resultados e redação do artigo. R. R. Lieber contribuiu na análise e discussão dos resultados e redação do artigo.

Referências

- Otero MJ, Dominguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patologia emergente. *Farm Hosp* 2000; 24:258-66.
- Anacleto TA, Perini E, Rosa MB, César CC. Medication errors and drug-dispensing systems in a hospital pharmacy. *Clinics* 2005; 60:325-32.
- Classen DC. Medical safety: moving from illusion to reality [Editorial]. *JAMA* 2003; 289:1154-6.
- Jonhson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995; 155:1949-56.
- Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA* 1997; 277:307-11.
- World Health Organization. International classification for patient safety (ICPS). <http://www.who-icps.org/> (acessado em 23/Jan/2008).
- World Health Organization. WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning systems – from information to action; 2005. http://www.who.int/patientsafety/events/05/Reporting_Guidelines.pdf (acessado em 21/Jan/2008).
- Ross S. Drug-related adverse events: a readers' guide to assessing literature reviews and meta-analyses. *Arch Intern Med* 2001; 161:1041-6.
- Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1238-48.
- Rosa MBR, Perini E. Erros de medicação: quem foi? *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49:335-41.
- Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med* 2004; 140:795-801.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Conceitos de farmacovigilância. http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/conceito_glossario.htm# (acessado em 19/Jan/2008).
- World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centers. Geneva: World Health Organization; 1972. (WHO Technical Reports Series, 498).
- Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care – Expert Group on Safe Medication Practices. Glossary of terms related to patient and medication safety. http://www.who.int/patientsafety/highlights/COE_patient_and_medication_safety_gl.pdf (acessado em 21/Jan/2008).
- Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. Classification for drug related problems. <http://www.pcne.org> (acessado em 01/Out/2006).
- American System Health Pharmacy. ASHP statement on pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50:1720-3.
- Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47:533-43.
- Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. El ejercicio de la atención farmacéutica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2000.
- Comité de Consenso. Segundo consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. *Ars Pharm* 2002; 43:179-87.
- Ivama AM, Noblat L, Castro MS, Jamarillo NM, Oliveira NVBV, Rech N. Atenção farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos – relatório 2001-2002. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2002.
- Van Den Bemt PMLA, Egberts TCG, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, Van der Pol WS, et al. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharm World Sci* 2000; 22:62-6.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans S, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra cost, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277:301-6.
- Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Horn SD, Bass SB, Burke JP. Preventing adverse drug events in hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 1994; 28:523-7.
- Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care* 2003; 12:194-200.
- World Health Organization. Glossary of terms used in Pharmacovigilance. <http://www.who-umc.org/graphics/8321.pdf> (acessado em 01/Out/2006).
- Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Herbert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991; 324:370-6.
- Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324:377-84.
- Bates DW, Leape LL, Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med* 1993; 8:289-94.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen L, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274:29-33.
- Van Den Bemt PMLA, Egberts TCG, Jong-van den Berg ITW, Brouwers JRB. Drug-related problems in hospitalized patients. *Drug Saf* 2000; 22:321-33.
- Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demomco HJ, Gallivan T, et al. System analysis of adverse drug events. *JAMA* 1995; 274:35-43.
- Rothschild J, Frank FA, Gandhi TK, Kaushal R, Williams DH, Bates DW. Analysis of medication-related malpractice claims: causes, preventability and costs. *Arch Intern Med* 2002; 162:2414-20.
- Gandhi TK, Seger DL, Bates DW. Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int J Qual Health Care* 2000; 12:69-79.
- Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003; 348:1556-64.
- Hope C, Overhage JM, Seger A, Teal E, Mills V, Fiskio J, et al. A tiered approach is more cost effective than traditional pharmacist-based review for classifying computer-detected signal as adverse drug events. *J Biomed Inform* 2003; 36:92-8.

36. Hardmeier B, Braunschweig S, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Giger M, et al. Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. *Swiss Med Wkly* 2004; 134:664-70.
37. Cunha AG. Dicionário etimológico Nova Fronteira de língua portuguesa. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Nova Fronteira; 1982.
38. Lieber RR, Romano-Lieber NS. O conceito de risco: Janus reinventado. In: Minayo MCS, Miranda AC, organizadores. Saúde e ambiente sustentável: estreitando nós. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2002. p. 69-111.
39. Van Mill JWF, Westerlund T, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother* 2004; 38:859-67.
40. American System Health Pharmacy. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55:165-6.
41. Schneider P, Gift MG, Lee YP, Rothermich E, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52:2415-8.
42. Major S, Bard S, Bahlawan L, Hassan G, Khogaoghlanian T, Khalil R, et al. Drug-related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon: incidence, associations, and relation to self-medication behavior. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:450-61.
43. Roughead E, Gilbert AL, Primrose JG, Sanson LN. Coding drug-related hospital admissions in medical records: is it adequate for monitoring the quality of medication use? *Aust J Hosp Pharm* 1998; 28:7-12.
44. Roughead E, Gilbert AL, Primrose JG, Sanson LN. Drug-related hospital admissions. *Med J Aust* 1998; 168:405-8.
45. Van Den Bemt PMLA, Egberts TCG, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, Van der Pol WS, et al. Adverse drug events in hospitalized patients. A comparison of doctors, nurses and patients as sources of reports. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:155-8.
46. Raschetti R, Norgutti M, Mennitti-Ippolito F. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54:959-63.
47. William K. Potential risks and prevention, part 4: reports of significant adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58:1406-12.
48. Hernández PA, López MJO, Fernández JAM. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farm Hosp* 2002; 26:77-89.
49. Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa de ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)* 2002; 118:205-10.
50. Ruciman WB, Roughead E, Semple SJ, Adams R. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care* 2003; 15 Suppl 1:i49-59.
51. Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60:1750-8.
52. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000; 356:1255-9.
53. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions: a critical review. *JAMA* 1975; 234:1236-41.
54. American System Health Pharmacy. ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. *Am J Hosp Pharm* 1995; 52:417-9.
55. Meyboon RHB, Lindquist M, Egbersts ACG. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf* 2000; 22:415-23.
56. Fernícola NAGG, Jauge P. Nociones básicas de toxicología. México DF: Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, Organización Panamericana de la Salud; 1985. p. 56.
57. Fernández-Llimós F, Faus MJ. From "drug related problems" to "negative clinical outcomes". *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:2348-50.
58. Winterstein AG, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Johns TE, Segal R. Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59:1742-9.
59. Senst BL, Achusim LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA, et al. Practical approach to determining cost and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58:1126-32.
60. Corral-Baena S, Guerrero-Aznar MD, Beltrán-García M, Salas-Turrens J. Utilización del CMBD como herramienta para la detección de acontecimientos adversos a medicamentos. *Farm Hosp* 2004; 28:258-65.
61. Forster AJ, Halil RB, Tierney MG. Pharmacist surveillance of adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61:1466-72.
62. Correr CJ. Os problemas relacionados aos medicamentos no contexto da atenção farmacêutica: uma avaliação de conceitos. *Pharm Bras* 2002; 32:73-8.
63. Bates DW, Boyle DL, Vander-Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995; 10:199-205.
64. Kvasz M, Allen E, Gordon M, Ro EY, Estok R, Olkin I, et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients: a critique of a meta-analysis. *Med Gen Med* 2000; 2:E3.
65. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med* 2003; 163:2014-8.
66. Von Laue NC, Schwappach DLB, Koeck CM. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115:407-15.
67. Otero MJ, Schmitt E. Clarifying terminology for adverse drug events. *Ann Intern Med* 2005; 142:77-9.
68. Nebeker JR, Samore MH, Barach P. Clarifying terminology for adverse drug events. *Ann Intern Med* 2005; 142:79-80.
69. Bogner MS. Human error in medicine. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1994.
70. Mendes W, Travassos C, Martins M, Marques PM. Adaptação dos instrumentos de avaliação de eventos adversos para uso em hospitais brasileiros. *Rev Bras Epidemiol* 2008; 11:55-66.

Recebido em 13/Fev/2008

Versão final reapresentada em 24/Jun/2008

Aprovado em 01/Jul/2008