

Desenvolvimento de instrumento para avaliação de notificações de suspeita de eventos adversos a medicamentos

Laura Martins Valdevite Pereira¹; Jéssica Cordeiro Menezes²; Andrea Cristina Soares Vendruscolo³

¹Doutora em Ciência, Programa Saúde na Comunidade, Farmacêutica da Divisão de Assistência Farmacêutica e do Serviço de Gerenciamento de Riscos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; ²Especialista em Qualidade em Saúde e Segurança do Paciente Farmacêutica do Serviço de Gerenciamento de Riscos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; ³Especialista: Oncologia e em Qualidade em Saúde e Segurança do Paciente Enfermeira, Gerente de Riscos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Resumo

A farmacovigilância consiste na ciência e nas atividades de detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado ao medicamento. O principal método para obtenção de informações de eventos adversos a medicamentos é a notificação voluntária de casos. Atualmente este é o método de farmacovigilância utilizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCRP). Diante de uma notificação de evento adverso, relacionado a suspeita de reação adversa ou inefetividade terapêutica cabe ao farmacêutico, responsável pela farmacovigilância, realizar a busca de referências na literatura e, após a análise, garantir informações suficientes para que seja possível registrá-la no banco de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – NOTIVISA. Considerando que alguns fatores podem favorecer a ocorrência de eventos adversos, o objetivo desse trabalho foi desenvolver uma ficha para nortear as avaliações das notificações espontâneas recebidas pelo Serviço de Gerenciamento de Riscos do HCRP. Para isto, foram considerados os dados necessários para notificação a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e referências bibliográficas. Como resultado deste trabalho foi desenvolvida uma ficha composta por cinco partes: Dados da notificação; Dados do medicamento, Dados do paciente, Avaliação da indicação e uso do medicamento e Caracterização do evento adverso. A sistematização da coleta de dados e análise das notificações constitui uma ferramenta que confere maior eficiência na identificação dos eventos adversos a medicamentos e aumento da segurança do paciente.

Palavras-chave: farmacovigilância; segurança do paciente; gestão de risco

Introdução

A promoção da segurança dos pacientes é prioridade nas instituições de saúde. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) evento adverso é definido como um incidente que resulta em dano ao paciente¹. Entre as causas que podem levar a um evento adverso está a medicação. As reações adversas a medicamentos (RAM) apresentam implicações na saúde

pública², sendo uma causa de morbidade e mortalidade significativas³.

A farmacovigilância consiste na ciência e nas atividades de detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado ao medicamento⁴.

Pode-se dizer que os objetivos específicos da farmacovigilância são: melhorar o cuidado e a segurança do paciente em relação ao uso de medicamentos; me-

lhorar a saúde pública e a segurança em relação ao uso de medicamentos; contribuir para a avaliação do benefício, do dano, da efetividade e do risco associado aos mesmos; promover a compreensão, a educação e o treinamento clínico em farmacovigilância e sua efetiva comunicação com o público⁵.

Para que ocorra redução dos eventos adversos é necessário, inicialmente, que as instituições utilizem métodos eficazes para a detecção e avaliação destes eventos.

O principal método para obtenção de informações de eventos adversos a medicamentos é a notificação voluntária de casos. A notificação de um caso pode ser definida como o registro de informações relativas a um paciente com evento adverso (ou anormalidade em teste laboratorial), que se suspeita ter sido induzido por um medicamento⁶.

Como principal vantagem deste método, pode se destacar o baixo custo de sua aplicação e sua elevada sensibilidade em detectar RAM inesperadas, que não foram descritas durante os estudos de fase III, graves, que estão relacionadas à hospitalização, prolongamento do período de internação, incapacidades temporárias ou permanentes; associada com o óbito⁷ e raras (cuja frequência de ocorrência é entre 0,01% a 0,1%)⁸.

Porém apresenta como limitação a subnotificação, o que dificulta o conhecimento precoce de uma reação rara e pode limitar a avaliação dos critérios de segurança dos medicamentos⁹.

De acordo com a The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO), este método detecta apenas um em cada vinte eventos ocorridos¹⁰. Neste ponto é necessário destacar que o sucesso ou o fracasso de qualquer sistema de notificação espontânea depende da participação ativa dos profissionais de saúde.

A notificação espontânea dos eventos adversos aumentará quando a cultura de segurança estiver criada no setor da saúde e os profissionais estiverem preparados para detectar no seu ambiente de trabalho erros potenciais. A notificação espontânea representa importante fonte de informação para a identificação e prevenção dos eventos adversos¹¹.

Atualmente este é o principal método de farmacovigilância utilizado no HCRP. De acordo com dados do Serviço de Gerenciamento de Riscos (SGR), foram registradas 4844 notificações espontâneas no ano de 2015. Dessas notificações, 17% estavam diretamente relacionadas com a terapia medicamentosa, 57% à vigilância de processos assistenciais, como prescrição médica, dispensação e administração, e 43% relacionadas à farmacovigilância, como queixa técnica (64%), suspeita de inefetividade (9%), reação adversa a medicamentos (26%) e uso *off label* (1%). A maioria das notificações foi realizada pela equipe de enfermagem (71,9%) seguido dos farmacêuticos (14,8%) e médicos (5,7%).

Diante de uma notificação de evento adverso, relacionado a suspeita de reação adversa ou inefetividade terapêutica cabe ao farmacêutico, responsável pela farmacovigilância, realizar a busca de referências na literatura e, após a análise, garantir informações suficientes para que seja possível registrá-la no banco de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – NOTIVISA.

Ao final da investigação, a equipe da farmacovigilância pode também solicitar à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a análise fiscal da amostra dos medicamentos, para que sejam feitas análises farmacopeicas e de identificação de outras substâncias químicas. Sempre que o resultado de uma análise fiscal for condenatório será imprescindível a investigação

das causas do desvio de qualidade do medicamento¹².

Justificativa

Durante a investigação de uma suspeita de RAM é necessário considerar que alguns fatores podem favorecer a ocorrência de eventos adversos. Eles podem estar relacionados às propriedades do próprio fármaco ou às características do paciente, tais como idade, gênero, algumas patologias associadas e a polifarmácia.

Frente à necessidade da sistematização das informações para avaliação das notificações de suspeitas de eventos adversos envolvendo medicamentos e da existência de fatores que podem favorecer a ocorrência dos mesmos e interferir no resultado da análise pelo farmacêutico, o desenvolvimento de uma ferramenta que direcione a coleta de dados é de fundamental importância para otimização da investigação e confiabilidade do seu resultado.

Objetivo

Este trabalho teve como objetivo desenvolver uma ficha para nortear as ava-

liações das notificações espontâneas recebidas pelo Serviço de Gerenciamento de Riscos do HCRP.

Metodologia

Para a elaboração da ficha de avaliação de suspeita de evento adverso a medicamento (EAM) foram considerados os dados exigidos pela ANVISA para preenchimento do NOTIVISA descritos nas diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância.

Foi feito levantamento bibliográfico considerando os estudos cujo tema central era farmacovigilância e, a partir daí, extraídos os principais pontos para a análise de notificações envolvendo medicamentos.

Finalmente, foram selecionadas as informações que permitam ao profissional da farmacovigilância avaliar a causalidade do evento e a assistência prestada ao paciente.

Resultados

Como resultado deste trabalho foi desenvolvido uma ficha, Figura 01, composta por cinco partes: Dados da notificação; Dados do medicamento, Dados do paciente, Avaliação da indicação e uso do medicamento e Caracterização do evento adverso.



 	
Formulário para avaliação de Suspeita de Evento Adverso - Medicamento	
Local da Notificação:	
Profissional:	Médico; Enfermeiro; Farmacêutico; Outro
Data do evento:	
Mês/Ano:	
Identificação do medicamento	
Medicamento suspeito:	
Classificação ATC:	
Grupo Anatômico	
Grupo Terapêutico	
Grupo Farmacológico	
Grupo Químico	
Tipo de medicamento (ANVISA)	Referência; Genérico; Similar; Biológico; Fitoterápico; Homeopático; manipulado; Específico; Novo
Forma farmacêutica:	Comprimido simples; Cápsula; Solução injetável; Suspensão injetável; Drágea; Comprimido revestido; Comprimido mastigável; Comprimido efervescente; Comprimido sublingual; Solução oral; Solução tópica; Suspensão; Xarope; Creme; Loção; Pomada; Gel; Emulsão; Supositório; Enema; Óvulo; Óleo; Extrato; Tintura; Infusão; Tablete; Adesivo; Glóbulo; Inalante; Pastilha; Pó; Outra
Marca:	
Situação da marca (cadastro HCRP):	Aprovada, Em teste; Não testada; Suspensa; Reprovada; Não utiliza no hospital
Registro na ANVISA/MS:	
Lote e validade:	
Dados do recebimento na Instituição:	
Há registros de notificações de queixa técnica?	Sim; Não
Se sim, descrever:	
Dados do paciente	
Registro HCRP Paciente:	
Idade:	Neonatal (até 30 dias); Infantil (31 dias a 5 anos); Criança (6 a 12 anos); Adolescente (13 a 18 anos); Adulto (19 a 64 anos); Idoso (acima de 65 anos); Ignorado.
Sexo:	Masculino; Feminino; Ignorado
Raça/cor:	Branca, amarela, parda, preta, indígena, ignorado
Peso (Kg):	
Altura (m):	

Figura 1-3 – Formulário de avaliação de Suspeita de Evento Adverso – Medicamento

Superfície corporal (m ²):	
IMC:	Abaixo do peso normal (< 18,5); Peso normal (18,5 – 24,9); Sobrepeso (25-29,9); Obesidade classe I (30-34); Obesidade classe II (35-39); Obesidade classe III (>40)
Creatinina (Método Reação de Jaffe. - ref. VN: 0,7 - 1,5 mg/dL).	
Clearance de Creatinina (Fórmula de Cockcroft&Gault):(Crianças: 70 - 140 mL/min/1,73 m ² ; Homem: 85 - 125 mL/min/1,73 m ² ; Mulher: 75 - 115 mL/min/1,73 m ²)	
Função hepática:	
Hemograma:	
Resultados de exames complementares:	
Indicação terapêutica (CID):	
Comorbidades:	
Uso tem indicação pelo FDA?	Sim; Não
Outras notificações registradas para este paciente?	Sim; Não
Possui antecedentes alérgicos?	Sim; Não; Não há informação
Se sim, descrever:	
Informações complementares:	
Relacionadas diretamente ao uso do medicamento	
Tempo de uso do medicamento suspeito:	1º vez; Já em uso; Desconhecido
Descrever:	
Tempo de uso do medicamento até o aparecimento do EAM	Segundo(s); Minuto(s); Hora(s); Dia(s); Semana(s); Mês(es); Ano(s)
Continuação do tratamento:	Medicamento ainda em uso; Medicamento descontinuado; Ignorado
Dose/Posologia/Tempo de infusão (descrição):	
Dose/Posologia está adequado?	Sim; Não
Tempo de infusão está adequado?	Sim; Não
Cuidados na administração	
Medicamentos concomitantes (estavam em uso durante o início do EAM ou que tenham sido descontinuados até duas semanas antes):	
Dados relacionados a interações:	Não há interações relacionadas ao evento; Presença de interação medicamentosa
Se presença de possível interação medicamentosa, descrever:	

Figura 2-3 – Formulário de avaliação de Suspeita de Evento Adverso - Medicamento

Caracterização do Evento Adverso a Medicamento	
A RAM manifestou	Paciente estava internado; Paciente estava em procedimento ambulatorial; Paciente não estava no hospital
Ação adotada em relação a RAM	Redução da dose do medicamento; Aumento da dose do medicamento; Manutenção da dose do medicamento; Suspensão do medicamento; Substituição por outro lote ou marca do mesmo medicamento; Nenhuma ação foi adotada; Ignorado;
Resposta:	
Evento adverso (WHO ART)	
Eventos relatados estão associados ao medicamento?	Sim (comum); Sim (raro/sério); Não
Descrição detalhada (frequência, etc)	
O evento seria detectado por algum rastreador de evento adverso (IHI)	Não; Antialérgico; Coagulante; Flumazenil; Antiemético; Naloxona; Antidiarreico; Res. troca iônica; Glicemia (<50mg/dL); PTT>100"; Leucócitos<3000; Plaquetas<50000; Digoxina; Elevação Creatinina sérica; Sedação; queda; hipotensão; Rash; Interrupção; Transferência para CTI
Classificação da RAM:	Tipo A; Tipo B; Tipo C; Tipo D; Tipo E; Tipo F
Evolução do paciente relacionada a RAM	Recuperado; Recuperado com sequelas; Não recuperado; Em recuperação; Óbito; Ignorado
Grau de dano (segundo critério do IHI)	Categoria E; Categoria F; Categoria G; Categoria H; categoria I
Evento adverso grave (ANVISA)	Óbito; Ameaça a vida; Motivou ou prolongou a hospitalização; Anomalias congênitas; Incapacidade persistente ou significativa; Efeitos clinicamente importantes; Nenhuma das anteriores (Não Grave)
Análise causal (Algoritmo de Naranjo):	Duvidosa (0 ou -); Possível (1 a 4); Provável (5 a 8); Definida (9 ou +); Condição; Não classificável
Resultado da Investigação:	
NOTIVISA:	
AVALIAÇÃO NOTIVISA:	
FABRICANTE:	
PARECER DO FABRICANTE:	

Figura 3-3 – Formulário de avaliação de Suspeita de Evento Adverso - Medicamento

Identificação da notificação

O notificador é identificado apenas pela sua categoria profissional: médico, enfermeiro, farmacêutico ou outro, sendo preservado o nome.

Os profissionais diretamente envolvidos com o sistema de medicação são agentes fundamentais na relação com o

paciente hospitalizado e na decisão no processo farmacoterapêutico e suas ações estão permeadas por questões que envolvem a capacidade de definição e implementação de uma política de medicamentos¹³.

Identificação do medicamento

O medicamento identificado pelo notificador é classificado segundo a Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) que, em conjunto com a Dose Diária Definida - DDD (Defined Daily Dose) forma o sistema ATC/DDD- colocar referencia. Desde 1996, passou a ser reconhecido pela Organização Mundial de Saúde como padrão internacional para os estudos de utilização de drogas. No sistema de classificação ATC, as drogas são divididas em diferentes grupos, de acordo com o órgão ou sistema no qual eles atuam e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas (http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/). A utilização desta classificação permite, no futuro, a comparação dos dados obtidos no hospital com dados da literatura.

Outra característica observada é quanto ao tipo do medicamento: referência; genérico; similar; biológico; fitoterápico; homeopático; manipulado; específico; novo.

Todos os medicamentos utilizados nos serviços de saúde devem possuir registro válido junto a ANVISA. Diante de uma notificação é necessário verificar a situação deste cadastro junto ao órgão regulador. Ainda, o HCRP faz uma avaliação das marcas que podem ser utilizadas na instituição, e todas as ocorrências são registradas. A marca pode estar aprovada, em teste; não testada; suspensa; reprovada; não adquiridas pelo hospital (fornecidas por programas do Ministério da Saúde ou Secretarias Estaduais ou Municipais).

Para estimar a frequência destes relatos é necessária a identificação do lote envolvido e dos dados do recebimento na instituição.

Outro ponto importante na análise destas notificações é verificar se há notificações de queixa técnica para o medicamento suspeito.

Dados do paciente

A avaliação do paciente é importante, pois algumas características do paciente podem interferir na farmacocinética e farmacodinâmica das drogas, alterando a resposta ao tratamento proposto¹⁴⁻¹⁶, como os extremos de idade, em relação aos idosos a características de seu metabolismo¹⁷ e os neonatos, em virtude da imaturidade de enzimas hepáticas.

Com relação ao gênero, as mulheres são mais susceptíveis ao aparecimento de RAM, independentemente de interações medicamentosas, polifarmácia e idade, sendo a probabilidade de sua ocorrência duas vezes maior do que no gênero masculino¹⁸.

As variações relacionadas à raça e às características genéticas, como os padrões de metabolização enzimática, receptores e transportadores celulares de compostos químicos, estariam associadas à capacidade de resposta individual de eficácia e toxicidade a determinados fármacos.

Diante disso a faixa etária do paciente, o sexo, a raça/cor, sua superfície corporal e índice de massa corpórea, assim como parâmetros bioquímicos, relacionados diretamente ao metabolismo, como a sua função renal e hepática, são avaliados.

Outra informação relevante é em relação a antecedentes alérgicos e se há o registro de outras notificações para este paciente, seja em relação à reação adversa a medicamentos, presença de flebite e/ou úlcera por pressão, e até mesmo erros de medicação, para que seja possível perceber a assistência prestada.

Após esta caracterização do paciente, é avaliado o motivo da utilização deste medicamento e se a prescrição está em conformidade com a indicação de uso preconizada pelo Food and Drug Administration - FDA. São verificadas as doenças concomitantes, pois estas podem interferir na indicação de uso.

Relacionadas diretamente ao uso do medicamento

Neste ponto, deve-se avaliar o tempo de uso do medicamento até a ocorrência dos sinais do evento. A dose, posologia e tempo de infusão devem ser checados, para verificar a conformidade com a bula e protocolos institucionais, além da necessidade de precauções para a sua administração.

Durante a avaliação é necessário identificar todos os medicamentos concomitantes, para verificar a presença de possíveis interações medicamentosas. São considerados medicamentos concomitantes aqueles que estavam em uso durante o início do EAM ou que tenham sido descontinuados até duas semanas antes do aparecimento dos sinais e sintomas.

Caracterização do evento adverso

É importante conhecer se a manifestação do EAM ocorreu quando o paciente estava internado, ou em procedimento ambulatorial, ou ainda, se não estava no hospital. O local da ocorrência do EAM impacta na qualidade dos dados levantados. Além disso, geralmente, os casos fora do ambiente hospitalar nem sempre são presenciadas pelo profissional de saúde e não é possível identificar todos os fatores que podem interferir ou contribuir para a manifestação do evento adverso.

O responsável pela avaliação da notificação deve verificar através de pesquisa em bases de dados confiáveis se há descrição destas reações com a utilização do medicamento. São utilizadas as bases: Micromedex; UptoDate e PubMed, bulas dos medicamentos, além de referências bibliográficas consolidadas.

As reações adversas a medicamentos devem ser caracterizadas pelo tipo: Tipo A, são aquelas que resultam da ação farmacológica exagerada do fármaco administrado na dose indicada, previsíveis, dose-dependentes, com incidência e mor-

bilidade altas e mortalidade baixa; as RAM do tipo B, reações aberrantes, não explicáveis pela ação farmacológica do fármaco, não estão relacionadas com a dose, imprevisíveis, raras, mas com maior mortalidade. Nestas incluem-se as reações de intolerância ao fármaco, de idiosincrasia, pseudoalérgicas e alérgicas; tipo C, por tratamento prolongado; tipo D, RAM que surgem muito depois da finalização do tratamento; tipo E, ocorrem quando da suspensão do fármaco; tipo F ocorre por falha de eficácia do fármaco¹⁹.

Depois de identificado o EAM é determinada a classificação segundo o grau do dano, de acordo com o *Institute for Health Improvement IHI* (2004). Esta classificação é baseada na *The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP) para classificar erros de medicação (NCC MERP, 2008), que é composta por nove categorias, nomeadas por letras alfabéticas (Categorias A a I), considerando que as quatro primeiras são constituídas por erros de medicação que não levaram a dano ao paciente, elas não são utilizadas para a classificação dos EAM²⁰.

Esta classificação é efetuada com o auxílio de um algoritmo adaptado, criado pela NCC MERP, o *Index for Categorizing Medication Errors Algorithm*, que é composto por um fluxograma com uma série de questões com resposta dicotômica.

Após a classificação do evento de acordo com seu grau de dano, procede-se com relação de causalidade entre o medicamento e o evento adverso. É difícil correlacionar o evento adverso a um medicamento, principalmente quando o medicamento é pouco conhecido ou o evento resultado de idiosincrasia. Isto levou ao desenvolvimento de algoritmos e tabelas de decisão.

Segundo Magalhães e Carvalho²¹, entre os algoritmos mais difundidos encontra-se o de Karch e Lasagna (1977), porém

a limitação deste método deve ser ao fato de um evento ser julgado como definido apenas se houver re-exposição ao medicamento, com repetição do mesmo.

Naranjo e colaboradores²² utilizou critérios semelhantes, porém mais detalhados. O algoritmo de Naranjo consiste em uma escala de probabilidade que inclui a sequência cronológica entre a administração do medicamento suspeito e o surgimento do quadro clínico, a plausibilidade da relação de causalidade (levando em consideração a descrição prévia da reação na literatura médica ou as propriedades farmacológicas conhecidas do medicamento), o desfecho da reação após a retirada do medicamento, o reaparecimento do quadro clínico descrito com a readministração do medicamento suspeito ou após reexposição ao mesmo, e a possível existência de causas alternativas. Esse algoritmo é composto por dez perguntas do tipo sim e não, sendo que para cada questão são atribuídos pontos parciais, cuja soma-tória, ao final do processo investigativo, permite classificar as RAM em quatro categorias: definida, provável, possível, duvidosa. É razoável postular que, em alguns casos, o quadro apresentado não será devido ao medicamento implicado, ainda que exista uma relação temporal e não haja causa alternativa, para isto a OMS contempla uma quinta categoria: Condicional, em que são necessários mais dados para avaliação ou dados adicionais encontrarem-se em avaliação.

O Programa Internacional de Monitoramento preconiza classificar os eventos como sugerido pela OMS (2000), como definido, provável, possível, improvável, condicional/ não classificado, inacessível/ não classificado.

Considerações finais

O risco de ocorrência de EAM pode ser minimizado pela prescrição apropriada

e seu monitoramento, destacando as ações integradas entre médicos, enfermeiros e farmacêuticos.

A farmacovigilância pode e deve ser um coadjuvante muito importante para a implantação dos núcleos e dos protocolos nas instituições de saúde, assim como uma oportunidade para proposição de ações de melhoria, uma vez que entre suas principais funções, podemos destacar: a coleta, processamento, análise e interpretação de dados; a recomendação e avaliação de mecanismos de controle; e o gerenciamento e divulgação de informações.

Diante disto a sistematização da coleta de dados e análise das notificações constitui uma ferramenta que confere maior eficiência na identificação dos eventos adversos a medicamentos e aumento da segurança do paciente.

Referências bibliográficas

1. WHO, World Health Organization. Summary of the evidence on patient safety: implications for research. Edição: Ashish Jha. 2008.
2. Pourseyed S, Fattahi F, Pourpak Z, Gholami K, Shariatpanahi SS, Moin A, et al. Adverse drug reaction in patients in an Iranian department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18:104-10.
3. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed, M. Adverse drug reactions in hospital inpatients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One* 2009; 4: e4439.
4. Organização Mundial da Saúde. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. A importância da Farmacovigilância / Organização Mundial da Saúde – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.
5. Dias MF. Introdução à farmacovigilância. In: Storpitis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ri-

- berio E, Porta V. *Ciências Farmacêuticas: Farmácia clínica e atenção Farmacêutica*. 2008. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
6. WHO - World Health Organization. Safety monitoring of medicinal products. Technical Report. Series, Genebra, 2000.
 7. Moore N, et al. — Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1998; 45(3) 301-308.
 8. Meyboom, R., et al. — Pharmacovigilance in perspective. *Drug Safety*. 1999; 6: 429-447.
 9. Pinheiro HCG, Pepe VLE. Reações adversas a medicamentos: conhecimento e atitudes dos profissionais de saúde em um hospital-sentinela de ensino do Ceará-Brasil, 2008. *Epidemiol. Serv. de [periódico na Internet]*. 2011
 10. Romero AV, Malone DC, Accuracy of adverse-drug-event reports collected using an automated dispensing system. *Am J Health Syst Pharm*. 2005 Jul 1;62(13):1375-80.
 11. Gandhi Tk, Kausshal R, Bates DW. Introdução à segurança do paciente. In: CASSIANI, Silvia Helena de Bortoli. *A segurança dos pacientes na utilização da medicação*. São Paulo: Artes Médicas, 2004. cap. 1, p. 1-10.
 12. Mota DM. Investigação em farmacovigilância de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil. *Rev. Bras. epidemiol. [Internet]*. 2011; 14(4): 565-579
 13. Marin N, et al. (Org.). *Assistência Farmacêutica para gerentes municipais*. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003.
 14. WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponível em: http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/ [acesso em 03 de mar de 2015].
 15. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 1161–1168.
 16. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1200– 1205.
 17. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2004; 56: 163–184
 18. Heineck I, Camargo AL, Ferreira MBC. Reações adversas a medicamentos. In: Fuchs FD, Wannacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004. P.73-85.
 19. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Ban-dolier Extra*. 2002: 1–16
 20. Edwards IR AJ. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 2000;356:1255-6
 21. Giordani F, Rozenfeld S, Oliveira DFM, Versa GLG, Terencio JS, Caldeira LF, Andrade LCG. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. *Rev Bras Epidemiol* 2012; 15(3): 455-67
 22. Magalhães SMS, Carvalho WS. Reações adversas a medicamentos. In: Gomes MJVM, Moreira AM. Eds. *Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo. Atheneu, 2001 p. 125-145.
 23. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *ClinPharmacolTher*. 1981; 30(2): 239-45.