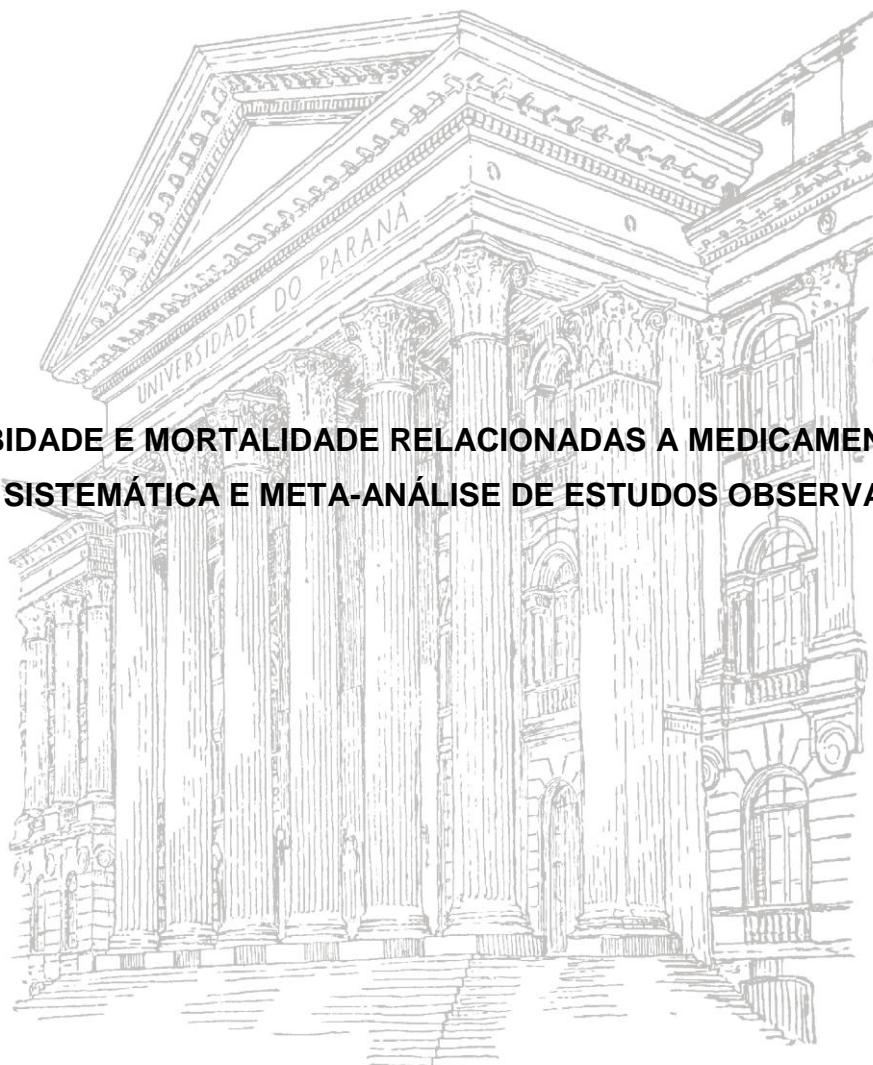


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

THAIS TELES DE SOUZA



**MORBIDADE E MORTALIDADE RELACIONADAS A MEDICAMENTOS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS**

CURITIBA

2013

THAIS TELES DE SOUZA

**MORBIDADE E MORTALIDADE RELACIONADAS A MEDICAMENTOS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Dr. Cassyano Januário Correr  
Coorientador: Dr. Roberto Pontarolo

CURITIBA

2013

## TERMO DE APROVAÇÃO

**THAIS TELES DE SOUZA**

Título: **MORBIDADE E MORTALIDADE RELACIONADAS A MEDICAMENTOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS**

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, Medicamentos e Correlatos.

Prof. Dr. Cassyano Januário Correr  
Orientador

Prof. Dr. Fernando Fernandez-Llimós  
Universidade de Lisboa

Prof. Dr. Michel Fleith Otuki  
Universidade Estadual de Ponta Grossa

Curitiba, 4 de março de 2013.

*Dedico este trabalho  
à minha família e aos meus amigos*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por Seu amor incondicional, pela presença constante em minha vida, por guiar todas as minhas decisões e por me conceder força e sabedoria para seguir em frente.

À minha mãe, por me ensinar a nunca desistir dos meus ideais, por todo amor e ensinamentos dedicados, por me estimular, aconselhar e apoiar em todos os momentos, por comemorar as minhas vitórias e por acreditar e sonhar junto comigo.

Ao meu marido e melhor amigo, Rodrigo, por compreender minha ausência em tantos momentos, por todo amor e paciência e por não ter medido esforços para que esse dia chegasse, me motivando e até se tornando *expert* em assuntos por ele desconhecidos para me ajudar no desenvolvimento desse trabalho.

Aos meus irmãos, Suzane, Marcos e Talisson, por me incentivarem e me apoiarem, me ensinando a ter coragem e perseverança para prosseguir apesar dos obstáculos.

Aos meus sobrinhos, Angelina, Maria Clara e Nathan, por me inspirarem a querer ser um exemplo de titia, tentando oferecer sempre o meu melhor.

À nossa família em Curitiba, Paulo Bahiano, Thamires Paiva, Davi, Tales Camara, Patrícia Lima e Maria Clara, por serem um dos alicerces que me sustentaram na busca por essa conquista e por todo apoio e amizade.

Ao meu orientador, Cassyano J. Correr, por me acrescentar valiosos ensinamentos, pela inspiração no amadurecimento dos meus conhecimentos e conceitos, por toda paciência e amizade e por ampliar meu campo de visão, abrindo portas, mostrando caminhos e me motivando a seguir em frente.

Ao meu amigo Rangel R. Godoy, por ser um anjo na minha vida, pela cumplicidade e amizade, por estar sempre ao meu lado me incentivando e apoiando nos piores e melhores momentos desse mestrado, por ter aceitado ser o segundo revisor deste estudo e por ter me ajudado no desenvolvimento desse trabalho do início ao fim.

À minha amiga Inajara Rota, por sempre ter me estimulado nos momentos de desânimo e comemorado comigo os momentos de alegria, por todo o apoio e amizade e pela ajuda em muitos momentos desse trabalho.

Aos meus amigos Bruno, Suelem e Suzane, pelo companheirismo e amizade, pelo incentivo e por toda a ajuda na reta final desse mestrado, participando do nosso QG com tanto carinho e dedicação.

A minhas amigas Andréia C. Sanchez, Mariana M. Garcia e Patrícia R. Gonçalves, por todo carinho e amparo, por todos os momentos que passamos juntas e pelos inúmeros conselhos para que eu cuidasse da minha saúde.

Aos demais amigos e colegas do laboratório, Antônio Mendes, Alexandra Czepula, Gerusa Halila, Lucas Okumura, Maria de Lara e Michel F. Otuki, pelo apoio durante essa jornada e por dividirem comigo momentos maravilhosos.

Aos colegas do ambulatório de atenção farmacêutica do hospital de clínicas da UFPR, em especial a Walleri, Elize, Maria Luiza e Vânia, pela oportunidade e pelos ensinamentos, os quais contribuíram para o meu amadurecimento profissional.

À minha veterana e amiga Ana Paula Barbosa, pelo carinho e apoio em tantos momentos difíceis e pelos inúmeros gestos de amizade.

Aos meus amigos Larissa Cristina, Larissa Carvalho, Leila, Leilinha, Luana, Lueide, Júlia, Rodrigo galego, Kleison, Sidy, Victor, Jário, Nelson, Vinícius, Rodrigo negão, Vanderson, Karol, Carina, Loíde, Lelê, Sarah, Naiane, Mari, Thamara, Dani, Chica e Zé Paulo, que mesmo estando distantes sempre me deram forças e me encorajaram a persistir de cabeça erguida independente das dificuldades.

A minhas amigas Maria Fernanda Arruda, Monique Alves Frazon e Rosângela Colaço, que foram as primeiras a me acolherem na UFPR, durante o nivelamento, por compartilharem comigo os prazeres e as dificuldades do início desta jornada.

Ao meu coorientador, Roberto Pontarolo, pela oportunidade e apoio na realização desse trabalho.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná, por contribuírem com a minha formação.

À CAPES pelo auxílio financeiro.

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a concretização desse trabalho.

*“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar,  
não seremos capazes de resolver os problemas causados  
pela forma como nos acostumamos a ver o mundo.”*

Albert Einstein

## **RESUMO**

A segurança do paciente relacionada aos medicamentos é tema central de centenas de estudos publicados na literatura científica. Entretanto, a estimativa de valores de prevalência ou incidência dos danos ocasionados por medicamentos continua sendo um desafio, dada a grande heterogeneidade entre os estudos, diversidade de métodos de determinação utilizados, subpopulações estudadas e definições e classificações terminológicas adotadas. Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo analisar a prevalência, as causas, os grupos farmacológicos as características da morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos e os fatores de risco populacionais que condicionam o seu surgimento. Para tanto, realizou-se uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais sobre os danos ocasionados por medicamentos. O delineamento da pesquisa seguiu as recomendações da declaração PRISMA e da Colaboração Cochrane. Foram incluídos 573 estudos (285 transversais, 261 coortes, 20 caso-controle e 7 caso-controle aninhado), totalizando uma população de aproximadamente 839 milhões de pacientes. Os resultados demonstraram que a morbimortalidade relacionada a medicamentos acomete principalmente a população idosa na atenção primária à saúde e comunidade. Os métodos que detectam a maior prevalência de danos foram a revisão de prontuários e as entrevistas com os pacientes. No Brasil, os estudos mostram resultados de prevalência superiores aos dados internacionais e há importantes lacunas em termos de investigação nesta área. Os principais grupos farmacológicos envolvidos foram o dos medicamentos que atuam no sistema nervoso central, antineoplásicos e imunomoduladores, anti-infecciosos e medicamentos cardiovasculares. Os principais fatores de risco foram idade acima de 65 anos, idade abaixo de 2 anos, presença de comorbidades e uso de mais que quatro medicamentos. A análise das causas da alta heterogeneidade entre os estudos permitiu o delineamento de recomendações para pesquisas futuras neste campo. A alta prevalência de morbimortalidade relacionada a medicamentos nos diversos pontos de atenção à saúde exige medidas de avaliação e estratificação de risco populacional, além de ações preventivas e de intervenção precoce. Medidas para a gestão clínica eficiente dos medicamentos devem ser adotadas a partir desta perspectiva, a fim de contribuir para redução do impacto social e econômico dos danos ocasionados por medicamentos.

**Palavras-chave:** Morbimortalidade relacionada a medicamentos. Revisão sistemática. Meta-análise. Estudos observacionais. Prevalência. Fatores de risco.

## ABSTRACT

Patient and medication safety is the central theme of various studies published in scientific literature. However, the estimate of prevalence or incidence of harms caused by medications remains a challenge, given the large heterogeneity between studies, different measurement methods employed, subpopulations studied and terminology adopted. Thus, the present study aimed to analyze the prevalence, causes, pharmacological groups and characteristics of drug-related morbidity and mortality and its risk factors. Therefore, we carried out a systematic review and meta-analysis of observational studies evolving drug-related morbidity or mortality. The study design followed the recommendations of the PRISMA statement and the Cochrane Collaboration. We included 573 studies (285 cross-sectional, 261 cohort, 20 case-control and 7 nested case-control), with a total population of approximately 839 millions of patients. The results showed that drug-related morbidity and mortality mainly affects elderly population in the primary health care and community. The methods that showed higher prevalence results were medical records review and patient interview. In Brazil, the studies often showed higher results of prevalence in relation with international data and there are several gaps of knowledge in this theme. The pharmacological groups that most often caused harm were central nervous system drugs, antineoplastic and immunomodulating agents, anti-infective and cardiovascular drugs. The main risk factors were age over 65, children under 2 years old, comorbidities presence and use of more than four medications. The analysis of the high heterogeneity among the studies allowed the proposition of recommendations to future research in this field. The high prevalence of drug-related morbidity and mortality in different settings of health care system requires the adoption of population screening and risk stratification strategies, besides preventive and early intervention. Actions for an efficient medication therapy management should be taken from this perspective, in order to contribute to reducing the social and economic impact of drug-related morbidity and mortality.

**Keywords:** Drug-related morbidity and mortality. Systematic review. Meta-Analysis. Observational studies. Prevalence. Risk factors.

## **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1</b> – Níveis hierárquicos das evidências científicas.....	50
<b>Figura 2</b> – Processo de seleção das revisões sistemáticas de estudos observacionais sobre morbimortalidade relacionada a medicamentos .....	64
<b>Figura 3</b> – Processo de seleção dos estudos observacionais avaliando morbimortalidade relacionada a medicamentos, de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão .....	68

## **LISTA DE QUADROS**

<b>Quadro 1</b> – Principais classificações de reações adversas a medicamentos encontradas na literatura.....	34
<b>Quadro 2</b> – Etapas de uma revisão sistemática.....	51
<b>Quadro 3</b> – Componentes considerados como parte da definição de eventos adversos a medicamentos (EAM).....	70
<b>Quadro 4</b> – Componentes considerados como parte da definição de problemas relacionados a medicamentos (PRM).....	71
<b>Quadro 5</b> – Componentes considerados como parte da definição de resultados negativos associados a medicamentos (RNM).....	71

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1 – Prevalência de eventos adversos a medicamentos.....</b>	<b>73</b>
<b>Gráfico 2 – Prevalência de eventos adversos a medicamentos por ponto de atenção à saúde.....</b>	<b>74</b>
<b>Gráfico 3 – Prevalência de eventos adversos a medicamentos por faixa etária.....</b>	<b>75</b>
<b>Gráfico 4 – Prevalência de eventos adversos a medicamentos por forma de coleta.....</b>	<b>76</b>
<b>Gráfico 5 – Prevalência de eventos adversos a medicamentos por ponto de atenção à saúde e faixa etária.....</b>	<b>77</b>
<b>Gráfico 6 – Prevalência de eventos adversos a medicamentos por ponto de atenção à saúde e forma de coleta.....</b>	<b>78</b>
<b>Gráfico 7 – Prevalência de eventos adversos a medicamentos por faixa etária e forma de coleta.....</b>	<b>79</b>
<b>Gráfico 8 – Prevalência de problemas relacionados a medicamentos.....</b>	<b>80</b>
<b>Gráfico 9 – Prevalência de problemas relacionados a medicamentos por ponto de atenção à saúde.....</b>	<b>80</b>
<b>Gráfico 10 – Prevalência de problemas relacionados a medicamentos por faixa etária.....</b>	<b>81</b>
<b>Gráfico 11 – Prevalência de problemas relacionados a medicamentos por forma de coleta .....</b>	<b>82</b>
<b>Gráfico 12 – Prevalência de reações adversas a medicamentos.....</b>	<b>83</b>
<b>Gráfico 13 – Prevalência de reações adversas a medicamentos por ponto de atenção à saúde.....</b>	<b>84</b>
<b>Gráfico 14 – Prevalência de reações adversas a medicamentos por faixa etária....</b>	<b>85</b>
<b>Gráfico 15 – Prevalência de reações adversas a medicamentos por forma de coleta.....</b>	<b>86</b>
<b>Gráfico 16 – Prevalência de reações adversas a medicamentos por ponto de atenção à saúde e faixa etária.....</b>	<b>87</b>
<b>Gráfico 17 – Prevalência de reações adversas a medicamentos por ponto de atenção à saúde e forma de coleta .....</b>	<b>88</b>
<b>Gráfico 18 – Prevalência de reações adversas a medicamentos por faixa etária e forma de coleta.....</b>	<b>89</b>

<b>Gráfico 19</b> – Prevalência de overdoses/intoxicações não intencionais por medicamentos.....	90
<b>Gráfico 20</b> – Prevalência de overdoses/intoxicações não intencionais por medicamentos de acordo com o ponto de atenção à saúde.....	91
<b>Gráfico 21</b> – Prevalência de overdoses/intoxicações não intencionais por medicamentos de acordo com a faixa etária.....	92
<b>Gráfico 22</b> – Prevalência de overdoses/intoxicações não intencionais por medicamentos de acordo com a forma de coleta.....	93
<b>Gráfico 23</b> – Prevalência de danos ocasionados por erros de medicação.....	94
<b>Gráfico 24</b> – Prevalência de danos ocasionados por interações medicamentosas.....	94
<b>Gráfico 25</b> – Prevalência de danos ocasionados por interações medicamentosas de acordo com o ponto de atenção à saúde.....	95
<b>Gráfico 26</b> – Prevalência de danos ocasionados por interações medicamentosas de acordo com a faixa etária.....	96
<b>Gráfico 27</b> – Prevalência de danos ocasionados por interações medicamentosas de acordo com a forma de coleta.....	96
<b>Gráfico 28</b> – Prevalência de danos ocasionados por medicamentos inapropriados.....	97
<b>Gráfico 29</b> – Prevalência de danos ocasionados por medicamentos desnecessários.....	97
<b>Gráfico 30</b> – Prevalência de danos ocasionados por omissão de tratamento.....	98
<b>Gráfico 31</b> – Prevalência de danos ocasionados por redução abrupta de dose ou interrupção do tratamento.....	98
<b>Gráfico 32</b> – Prevalência de danos ocasionados por não adesão ao tratamento...	99
<b>Gráfico 33</b> – Prevalência de danos ocasionados por falha terapêutica/inefetividade.....	99
<b>Gráfico 34</b> – Prevalência de hospitalizações devido a eventos adversos a medicamentos.....	100
<b>Gráfico 35</b> – Prevalência de hospitalizações devido a eventos adversos a medicamentos por ponto de atenção à saúde.....	101
<b>Gráfico 36</b> – Prevalência de hospitalizações devido a eventos adversos a medicamentos por faixa etária.....	101

<b>Gráfico 37</b> - Prevalência de hospitalizações devido a eventos adversos a medicamentos por forma de coleta.....	102
<b>Gráfico 38</b> - Prevalência de hospitalizações devido a problemas relacionados a medicamentos.....	102
<b>Gráfico 39</b> - Prevalência de hospitalizações devido a problemas relacionados a medicamentos por ponto de atenção à saúde.....	103
<b>Gráfico 40</b> - Prevalência de hospitalizações devido a problemas relacionados a medicamentos por faixa etária.....	104
<b>Gráfico 41</b> - Prevalência de hospitalizações devido a problemas relacionados a medicamentos por forma de coleta.....	104
<b>Gráfico 42</b> - Prevalência de hospitalizações devido a reações adversas a medicamentos.....	105
<b>Gráfico 43</b> - Prevalência de hospitalizações devido a reações adversas a medicamentos por ponto de atenção à saúde.....	106
<b>Gráfico 44</b> - Prevalência de hospitalizações devido a reações adversas a medicamentos por faixa etária.....	107
<b>Gráfico 45</b> - Prevalência de hospitalizações devido a reações adversas a medicamentos por forma de coleta.....	108
<b>Gráfico 46</b> - Prevalência de hospitalizações devido a overdoses não intencionais por medicamentos.....	109
<b>Gráfico 47</b> - Prevalência de hospitalizações devido a overdoses não intencionais por medicamentos por ponto de atenção à saúde.....	109
<b>Gráfico 48</b> - Prevalência de hospitalizações devido a overdoses não intencionais por medicamentos por faixa etária.....	110
<b>Gráfico 49</b> - Prevalência de hospitalizações devido a overdoses não intencionais por medicamentos por forma de coleta.....	111
<b>Gráfico 50</b> - Prevalência de hospitalizações devido a erros de medicação.....	111
<b>Gráfico 51</b> - Prevalência de hospitalizações devido a interações medicamentosas.....	112
<b>Gráfico 52</b> - Prevalência de hospitalizações devido a interações medicamentosas por ponto de atenção à saúde.....	112
<b>Gráfico 53</b> - Prevalência de hospitalizações devido a interações medicamentosas por faixa etária.....	113

<b>Gráfico 54</b> - Prevalência de hospitalizações devido a interações medicamentosas por forma de coleta.....	113
<b>Gráfico 55</b> - Prevalência de hospitalizações devido ao uso de medicamentos inapropriados.....	114
<b>Gráfico 56</b> - Prevalência de hospitalizações devido ao uso de medicamentos desnecessários.....	114
<b>Gráfico 57</b> - Prevalência de hospitalizações devido à omissão de tratamento.....	115
<b>Gráfico 58</b> - Prevalência de hospitalizações devido à redução abrupta de dose/interrupção do tratamento.....	115
<b>Gráfico 59</b> - Prevalência de hospitalizações devido a não adesão ao tratamento.	116
<b>Gráfico 60</b> - Prevalência de hospitalizações devido à falha terapêutica/inefetividade.....	116
<b>Gráfico 61</b> - Prevalência de mortes devido a eventos adversos a medicamentos.	117
<b>Gráfico 62</b> - Prevalência de mortes devido a problemas relacionados a medicamentos.....	117
<b>Gráfico 63</b> - Prevalência de mortes devido a reações adversas a medicamentos.....	118
<b>Gráfico 64</b> - Prevalência de mortes devido a overdoses não intencionais por medicamentos.....	118
<b>Gráfico 65</b> - Percentual de eventos adversos a medicamentos (EAM), problemas relacionados a medicamentos (PRM) e reações adversas a medicamentos (RAM) considerados graves.....	120
<b>Gráfico 66</b> - Percentual de eventos adversos a medicamentos (EAM), problemas relacionados a medicamentos (PRM) e reações adversas a medicamentos (RAM) considerados evitáveis.....	120
<b>Gráfico 67</b> - Grupos farmacológicos, de acordo com a classificação ATC, envolvidos na ocorrência de eventos adversos a medicamentos.....	121
<b>Gráfico 68</b> - Grupos farmacológicos, de acordo com a classificação ATC, envolvidos na ocorrência de problemas relacionados a medicamentos.....	122
<b>Gráfico 69</b> - Grupos farmacológicos, de acordo com a classificação ATC, envolvidos na ocorrência de reações adversas a medicamentos.....	123
<b>Gráfico 70</b> - Grupos farmacológicos, de acordo com a classificação ATC, envolvidos na ocorrência de overdoses/intoxicações não intencionais por medicamentos.....	124

## **LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b> – Características das revisões sistemáticas de estudos observacionais avaliando a morbimortalidade relacionada a medicamentos.....	66
<b>Tabela 2</b> – Fatores populacionais de risco de morbimortalidade relacionada a medicamentos.....	125
<b>Tabela 3</b> – Características dos estudos realizados no Brasil incluídos na revisão sistemática de estudos observacionais sobre morbimortalidade relacionada a medicamentos.....	133

## **LISTA DE SIGLAS**

APS - Atenção Primária à Saúde

C - Coorte

CC - Caso-Controle

CCC - Caso –Controle Combinado

EA - Evento Adverso

EAM - Evento Adverso a Medicamento

EM - Erro de Medicação

FR – Fator de Risco

FT - Falha Terapêutica / Inefetividade

IC - Intervalo de Confiança

IM - Interação Medicamentosa

IPA - *International Pharmaceutical Abstracts*

MD - Medicamento Desnecessário

MI - Medicação Inapropriada

NA - Não adesão ao tratamento

OR – *Odds Ratio*

OT - Omissão de Tratamento Indicado

OV - Overdose/intoxicação não intencional por medicamento

PRM - Problema Relacionado a Medicamento

RAM - Reação Adversa a Medicamento

RD - Redução abrupta de Dose / Interrupção do tratamento

RNM - Resultado Negativo associado a Medicamento

SE - Serviço de emergência

T - Trasversal

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
1.1	OBJETIVOS .....	22
1.1.1	Objetivo geral .....	22
1.1.2	Objetivos específicos.....	22
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>23</b>
2.1	MORBIDADE E MORTALIDADE RELACIONADAS A MEDICAMENTOS ...	23
2.1.1	Problema relacionado a medicamento e Resultado negativo associado a medicamento.....	24
2.1.2	Evento adverso a medicamento .....	29
2.1.3	Erro de medicação.....	31
2.1.4	Reação adversa a medicamento .....	33
2.1.5	Overdose e intoxicação por medicamentos.....	37
2.1.6	Interação medicamentosa .....	39
2.1.7	Medicação inapropriada .....	40
2.1.8	Omissão de tratamento indicado / Problema de saúde não tratado .....	41
2.1.9	Medicamento desnecessário .....	42
2.1.10	Redução abrupta de dose e interrupção de tratamento.....	43
2.1.11	Não adesão ao tratamento .....	45
2.1.12	Falha terapêutica / Inefetividade.....	47
2.2	SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS .....	49
2.2.1	Revisão sistemática e meta-análise .....	50
2.3	ESTUDOS OBSERVACIONAIS .....	53
<b>3</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>56</b>
3.1	REVISÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS EXISTENTES.....	56
3.1.1	Critérios de elegibilidade .....	56
3.1.2	Localização dos estudos .....	57
3.1.3	Seleção dos estudos .....	58
3.1.4	Avaliação da qualidade metodológica .....	58
3.1.5	Coleta e Síntese dos dados.....	59
3.2	REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS.....	59
3.2.1	Critérios de elegibilidade .....	59

3.2.2	Localização dos estudos .....	60
3.2.3	Seleção dos estudos .....	61
3.2.4	Avaliação da qualidade metodológica .....	61
3.2.5	Coleta dos dados.....	62
3.2.6	Síntese dos dados .....	62
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>64</b>
4.1	REVISÃO SISTEMÁTICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS EXISTENTES .	64
4.1.1	Processo de seleção dos estudos .....	64
4.1.2	Características dos estudos incluídos e síntese dos resultados.....	65
4.2	REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS .....	68
4.2.1	Processo de seleção dos estudos .....	68
4.2.2	Características dos estudos incluídos .....	69
4.2.3	Meta-análises da prevalência de morbimortalidade relacionada a medicamentos no mundo .....	72
4.2.3.1	Meta-análises da prevalência dos danos ocasionados por medicamentos ..	72
4.2.3.2	Meta-análises da prevalência de hospitalizações ocasionadas por medicamentos .....	100
4.2.3.3	Meta-análises da prevalência de mortes ocasionadas por medicamentos.	117
4.2.4	Análise de heterogeneidade .....	119
4.2.5	Análise da gravidade e evitabilidade dos danos ocasionados pelo uso de medicamentos .....	119
4.2.6	Análise da morbimortalidade relacionada a medicamentos conforme grupo farmacológico envolvido .....	121
4.2.7	Fatores populacionais de risco de morbimortalidade relacionada a medicamentos .....	124
4.2.8	Análise da prevalência de morbimortalidade relacionada a medicamentos no Brasil .....	124
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>124</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>124</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>		<b>125</b>
<b>APÊNDICES .....</b>		<b>189</b>

## 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.<sup>1 - 4</sup>

Nas últimas décadas, vários estudos demonstraram que a morbimortalidade relacionada a medicamentos tornou-se um relevante problema de saúde pública. Dessa forma, as questões de segurança do paciente no uso de medicamentos têm assumido destaque expressivo nas ações de melhoria de qualidade dos serviços de saúde em vários países, objetivando o alcance de resultados terapêuticos ótimos e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.<sup>3, 5 - 13</sup>

No passado, um resultado terapêutico ótimo era definido como o emprego do medicamento certo, na dose certa, para o paciente certo, no tempo certo. Mais recentemente, um desfecho terapêutico ótimo implica também na ausência de problemas relacionados aos medicamentos.<sup>14</sup> A farmacoterapia é considerada ideal quando o paciente recebe todos os medicamentos que necessita, não utiliza nenhum medicamento desnecessário, adere ao tratamento e quando o medicamento é efetivo e não produz um novo problema de saúde, nem agrava um problema de saúde já existente.<sup>15 - 17</sup>

Estudos demonstram a alta frequência de problemas de saúde cuja origem está relacionada ao uso de medicamentos, sendo os mais comuns relacionados à automedicação, cumprimento inadequado do tratamento, intoxicações, interações medicamentosas, reações adversas, falhas terapêuticas e erros de medicação. Todo o conjunto de problemas referentes ao uso de medicamentos, sejam eles relativos a falhas na indicação, adesão, efetividade ou segurança da medicação, e a morbimortalidade associada a eles, produzem um alto impacto sobre a população, no âmbito clínico, humanístico e econômico.<sup>18 - 34</sup>

O custo da morbimortalidade relacionada a medicamentos tem crescido a cada ano e em 2008 foi estimado em 289 bilhões de dólares nos Estados Unidos, sendo a maior parte deste valor relativo somente a internações hospitalares.<sup>35</sup> Além

disso, estima-se que para cada 1 dólar gasto com medicamentos, 1,33 dólares são consumidos para tratar problemas relacionados a medicamentos<sup>36</sup> e 15% a 20% dos orçamentos hospitalares são utilizados para tratar complicações causadas pelo mal uso de medicamentos.<sup>37</sup>

O conhecimento a respeito da prevalência e dos custos da morbimortalidade relacionada a medicamentos é de grande relevância para os gestores de sistemas de saúde, para os pacientes e para a sociedade. Por meio deste conhecimento é possível organizar ações preventivas e de redução do dano evitável relacionado a medicamentos e produzir impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes, na segurança do sistema de saúde e na eficiência no uso dos recursos.<sup>6, 38</sup>

A elevada incidência de morbimortalidade relacionada a medicamentos pode ser prevenida ou amenizada por uma reorganização da forma como os medicamentos são gerenciados pelos serviços de saúde. Um novo enfoque por parte da assistência farmacêutica e equipe de saúde, mais voltado para a gestão clínica da farmacoterapia e dos desfechos em saúde, se faz necessário para o alcance efetivo do uso racional dos medicamentos.<sup>12, 39 - 41</sup> Para tanto, torna-se necessário diagnosticar a situação e conhecer a verdadeira magnitude do problema, identificando-se o tipo de dano, a prevalência do dano, as consequências para o paciente, as características do paciente, os fatores contribuintes e atenuantes, as consequências organizacionais e as ações de melhoria necessárias para redução do risco.<sup>42</sup>

A segurança do paciente relacionada aos medicamentos é tema central de centenas de estudos publicados na literatura científica. Entretanto, a estimativa de valores de prevalência e incidência dos danos ocasionados por medicamentos continua sendo um desafio, dada a grande quantidade de informação publicada, grande variabilidade de qualidade dos estudos e resultados muitas vezes discrepantes.<sup>43 - 45</sup>

Apesar de atualmente existirem na literatura diversas revisões sistemáticas avaliando a morbimortalidade relacionada a medicamentos<sup>43, 46 - 56</sup>, a dificuldade em se conhecer valores de prevalência e incidência próximos da realidade persiste. Isso ocorre devido a grande heterogeneidade entre os estudos, diversidade de métodos de determinação utilizados, subpopulações estudadas e definições e classificações terminológicas adotadas.<sup>44</sup> Com relação a este último aspecto, estudo recente identificou 60 termos e 189 definições diferentes ligadas à segurança do paciente

relacionada com os medicamentos, o que dificulta ainda mais a comparabilidade dos resultados entre os estudos.<sup>45</sup>

Neste contexto, torna-se necessário aprofundar o estudo das fontes de heterogeneidade metodológica e das diferenças de resultados da ocorrência de morbimortalidade relacionada a medicamentos encontrados em diferentes populações, pontos de atenção à saúde ou sob métodos de coleta de dados e definições conceituais distintas. Revisões sistemáticas e meta-análise são ferramentas de investigação que podem ser úteis nesta tarefa, na medida em que permitem a organização de todas as pesquisas sobre uma questão específica e a síntese dos dados contidos nos estudos primários. As evidências geradas a partir deste tipo de análise tornam-se úteis para a tomada de decisões na prática clínica e para a interligação entre a melhor evidência científica, os valores do paciente e a experiência dos profissionais da saúde.<sup>57, 58</sup>

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Analisar a prevalência, as causas, os grupos farmacológicos envolvidos e as características da morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos e os fatores de risco populacionais que condicionam o seu surgimento.

### 1.1.2 Objetivos específicos

Realizar uma revisão geral das revisões sistemáticas de estudos observacionais já publicadas sobre morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos.

Realizar uma revisão sistemática de estudos observacionais primários sobre prevalência, causas, grupos farmacológicos envolvidos e características da morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos e os fatores de risco populacionais que condicionam o seu surgimento.

Realizar meta-análise dos dados de prevalência, por subgrupos populacionais, pontos de atenção à saúde, formas de coleta e tipos de danos ocasionados por medicamentos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 MORBIDADE E MORTALIDADE RELACIONADAS A MEDICAMENTOS

A concepção do medicamento como potencial causador de dano é conhecida desde os tempos da alquimia. A famosa frase do médico e físico Paracelso “a diferença entre o veneno e o remédio está na dose” demonstra que a preocupação com a característica dual dos medicamentos existe há muito tempo. No entanto, atualmente, o número de medicamentos disponíveis e a utilização do medicamento como a principal estratégia terapêutica agravou a preocupante realidade de morbimortalidade relacionada a medicamentos.<sup>2, 37, 59 - 61</sup>

Apesar dos esforços em prol do uso racional de medicamentos, tais problemas persistem. Estudos demonstram uma situação grave no que se refere às consequências do uso irracional, como o grande número de reações adversas a medicamentos<sup>62 - 65</sup>, intoxicações por medicamentos<sup>66 - 69</sup>, inefetividade dos tratamentos<sup>22 - 28</sup>, baixa adesão ao tratamento<sup>20, 70</sup>, problemas relacionados a medicamentos<sup>71 - 73</sup>, eventos adversos a medicamentos<sup>74 - 78</sup> e ainda, a necessidade de novos tratamentos como consequência dessa lógica, com o correspondente aumento global do custo da assistência à saúde.<sup>14, 26, 79 - 81</sup>

Atualmente, existe uma grande diversidade de termos e definições ligadas à segurança do paciente relacionada aos medicamentos, sendo os mais utilizados: eventos adversos a medicamentos, reações adversas a medicamentos, erros de medicação, intoxicações medicamentosas, problemas relacionados a medicamentos, resultados negativos associados ao uso de medicamentos, interações medicamentosas, medicamento inapropriado, medicamento desnecessário, redução abrupta de dose, não adesão ao tratamento e falha terapêutica. Várias definições e classificações têm sido propostas por muitos autores e instituições, entretanto, os termos expressos não são usados de maneira uniforme na literatura e as definições recomendadas para um único termo variam entre diferentes autores.<sup>5, 42, 82 - 88</sup> Por conseguinte, torna-se difícil a síntese, a interpretação e a comparação dos resultados dos estudos e a análise da magnitude do problema referente ao uso de medicamentos. A fim de elucidar os conceitos

considerados neste trabalho, revisaremos abaixo as principais definições utilizadas no que diz respeito à segurança do paciente relacionada aos medicamentos.

### 2.1.1 Problemas relacionados a medicamentos e resultados negativos associados a medicamentos

O termo “problema relacionado a medicamento” (PRM) surgiu como tentativa de descrever e classificar todos os problemas ocasionados pelo uso, ou falta de uso, de medicamentos clinicamente necessários. Entretanto, atualmente existe uma grande variedade de termos e definições utilizados como sinônimos e uma diversidade de classificações utilizadas como ferramentas na prática clínica do farmacêutico.<sup>5, 15 -17, 82, 89 - 94</sup>

Hepler e Strand publicaram, em 1990, o trabalho seminal sobre atenção farmacêutica, no qual definiram PRM como “evento ou circunstância que envolve o tratamento medicamentoso de um paciente e que interfere, real ou potencialmente, na obtenção de um resultado ótimo”.<sup>39</sup>

O primeiro trabalho propondo uma classificação sistemática de PRM foi realizado por Strand e colaboradores (1990), os quais definiram PRM como sendo “uma experiência indesejável do paciente que envolve a farmacoterapia e que interfere real ou potencialmente nos resultados desejados para o paciente”. Tais autores propuseram uma classificação que constava de oito categorias de PRMs (PRM 1: necessidade de um tratamento farmacológico; PRM 2: tratamento farmacológico desnecessário; PRM 3: medicamento em dose, frequência ou duração inferior à necessária; PRM 4: medicamento em dose, frequência ou duração superior à necessária; PRM 5: medicamento provoca RAM; PRM 6: interação fármaco-fármaco, fármaco-alimento ou fármaco-testes de laboratório; PRM 7: paciente não cumpre o tratamento e PRM 8: medicamento inadequado).<sup>95</sup>

Mais tarde, os mesmos autores alteraram o conceito de PRM, definindo-o como sendo “qualquer evento indesejável experimentado pelo paciente, que envolve ou se suspeita que envolva um tratamento farmacológico e que interfere real ou potencialmente com o resultado desejado para o paciente” e propuseram uma segunda classificação com sete categorias, incluindo problemas de indicação

(necessidade de um tratamento farmacológico adicional; tratamento farmacológico desnecessário), efetividade (medicamento inadequado; medicamento em dose, frequência ou duração inferior à necessária), segurança (medicamento em dose, frequência ou duração superior à necessária; medicamento provocando RAM) e adesão (paciente não adere ao tratamento).<sup>96, 97</sup>

Baseando-se nos trabalhos de Strand e colaboradores, a Sociedade Americana de Farmacêuticos Hospitalares (*American Society of Hospital Pharmacists* - ASHP) publicou uma declaração na qual PRM foi definido como sendo “um evento ou circunstância que envolve terapia medicamentosa que realmente ou potencialmente interfere com um resultado ótimo para um paciente específico”. Tal sociedade sugeriu que existem, pelo menos, as seguintes categorias de PRMs: indicação não tratada; seleção de medicamento inadequado; dosagem subterapêutica; falha para receber o medicamento; sobredosagem; reações adversas a medicamentos; interações medicamentosas; e uso de medicação sem indicação.<sup>98, 99</sup>

Outro sistema de classificação de PRM é o PI-DOC, desenvolvido na Alemanha para documentação de problemas e intervenções. Tal sistema hierárquico possui subcategorias que indicam causas de PRM e tem sido utilizado em vários estudos de atenção farmacêutica pela facilidade de utilização na prática da farmácia comunitária.<sup>100, 101</sup>

O uso de medicamentos inadequados pode ocasionar PRM. Por essa razão, Hanlon e colaboradores desenvolveram um método para avaliar a conformidade dos medicamentos com base no índice de adequação da medicação (*Medication Appropriateness Index* - MAI). Este instrumento é baseado em uma taxonomia de inadequação que leva em consideração elementos fundamentais identificados a partir da literatura e da experiência clínica. A prescrição é avaliada quanto a possíveis PRM segundo os seguintes critérios: indicação, efetividade, dose, administração, comodidade, interações medicamento-medicamento, interação medicamento-doença, duplicitade terapêutica, duração e custo.<sup>102</sup>

O sistema de codificação PAS foi uma abordagem desenvolvida originalmente para documentar perguntas sobre a farmacoterapia dos pacientes. Em tal sistema, os problemas, a avaliação e as soluções eram classificados separadamente.<sup>103, 104</sup>

O sistema Westerlund, desenvolvido como parte de uma tese de doutorado, define PRM como “uma circunstância relacionada com a utilização de medicamentos pelo paciente, que realmente ou potencialmente impede o paciente de atingir o benefício pretendido do tratamento”. Tal sistema inclui uma classificação de intervenção e um manual de uso e possui todos as categorias de PRM e intervenções claramente definidas.<sup>105 - 108</sup>

Em 1998, foi realizado o primeiro Consenso de Granada sobre PRMs, objetivando unificar critérios que permitissem sua utilização como ferramenta no processo de atenção farmacêutica. O consenso definiu PRM como sendo “um problema de saúde vinculado com a farmacoterapia e que interfere ou pode interferir com os resultados de saúde esperados para o paciente, entendendo problema de saúde como tudo aquilo que requer ou pode requerer uma ação por parte dos profissionais de saúde e do paciente”. Nesse consenso, foi proposta uma classificação com seis categorias fundamentadas em três princípios da farmacoterapia: indicação (paciente não usa os medicamentos que necessita; paciente usa medicamentos que não necessita), efetividade (paciente não responde ao tratamento; paciente usa uma dose e/ou intervalo inferiores aos necessários) e segurança (paciente usa uma dose e/ou intervalo superiores aos necessários; paciente usa um medicamento que provoca uma RAM).<sup>109</sup>

Em 2000, Meyboom e colaboradores propuseram um sistema básico para PRMs visto do ponto de vista da farmacovigilância, o ABC dos PRMs. Este sistema distingue entre o uso adequado e inadequado de medicamentos, problemas relacionados e não relacionados com a dose e efeitos adversos do tipo A, B e C.<sup>93</sup>

Alguns autores desenvolvem classificações de PRMs baseando-se nos resultados de suas pesquisas. O sistema de classificação proposto por Krska e colaboradores foi desenvolvido durante um estudo de avaliação do uso de medicamentos.<sup>110, 111</sup> O sistema de classificação Mackie foi desenvolvido em uma tese e utiliza o termo problemas clínicos relacionados a medicamentos, definido como uma situação na qual um paciente experimenta ou é suscetível de sofrer uma doença ou sintoma relacionado ou suspeito de estar relacionado com a terapia medicamentosa.<sup>112</sup>

Em 2002, ocorreu o segundo Consenso de Granada sobre PRMs, no qual os PRMs passaram a ser definidos como sendo “problemas de saúde, entendidos como resultados negativos, resultantes da farmacoterapia que, produzidos por diversas

causas, conduzem a não obtenção do objetivo terapêutico ou ao aparecimento de efeitos indesejados". O segundo consenso atualizou a classificação de PRMs, a qual passou a constar dos seguintes PRMs: indicação (paciente tem um problema de saúde por não receber um medicamento necessário; paciente tem um problema de saúde por receber um medicamento desnecessário), efetividade (inefetividade não quantitativa; inefetividade quantitativa) e segurança (insegurança não quantitativa; insegurança quantitativa).<sup>16</sup>

Os conceitos de causas (processos) e resultados da farmacoterapia são ainda objeto de grande discussão e confusão conceitual, decorrentes em grande parte da denominação imprecisa para os "efeitos negativos associados aos medicamentos". Em 2005, Fernández-Llimós e colaboradores publicaram um artigo sugerindo que o termo PRM tem sido amplamente utilizado na literatura, mas nem sempre representa o mesmo conceito, havendo uma grande mistura entre o processo e os resultados. Em seguida, o Fórum de Atenção Farmacêutica, em 2006, propôs um novo termo: resultado negativo associado a medicamentos (RNM) e, baseando-se nos resultados desse Fórum, o Comitê de Consenso publicou em 2007 o Terceiro Consenso de Granada.<sup>17, 113</sup>

Desta forma, o termo problema relacionado a medicamentos (PRM) foi alterado para resultado negativo associado a medicamentos (RNM), no intuito de diferenciar os problemas ocorridos no processo de uso dos medicamentos das falhas nos resultados da farmacoterapia. RNM é definido como "um resultado de saúde não adequado ao objetivo da farmacoterapia e associado ao uso ou à falha no uso de medicamentos". E PRM passou a ser definido como "situação em que o processo de uso dos medicamentos pode causar o aparecimento de um RNM".<sup>17</sup>

Sendo assim, foi proposta uma classificação de seis RNMs, a qual inclui problemas de necessidade (problema de saúde não tratado e efeito de um medicamento desnecessário), efetividade (inefetividade quantitativa e não quantitativa) e segurança (insegurança quantitativa e não quantitativa). Adicionalmente uma nova lista de PRMs foi sugerida e inclui problemas como administração incorreta do medicamento, características pessoais, conservação inadequada, contraindicação, dose, frequência ou duração inadequada, duplicidade, erro de dispensação, erro de prescrição, não adesão à terapia, interações, outros problemas de saúde que afetam o tratamento, probabilidade de efeitos adversos, problema de saúde insuficientemente tratado e outros.<sup>17</sup>

A Rede Europeia de Seguimento farmacoterapêutico (*Pharmaceutical Care Network Europe - PCNE*) define PRM como sendo “um evento ou circunstância que envolve a farmacoterapia e que interfere, real ou potencialmente, nos resultados de saúde desejados”. Nessa classificação, a PCNE define as causas, os problemas, as intervenções e os resultados das intervenções. A classificação básica possui quatro domínios primários para os problemas (efetividade do tratamento; reações adversas; custos do tratamento; outros), oito para causas (seleção do medicamento; forma do medicamento; dose; duração do tratamento; processo de uso / administração; logística; paciente; outros), cinco para intervenções (ao nível médico; ao nível do paciente ou responsável; ao nível do medicamento; outros) e quatro para os resultados da intervenção (resultado desconhecido; problema totalmente resolvido; problema parcialmente resolvido; problema não resolvido).<sup>114</sup>

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), PRMs podem ser ocasionados por diferentes causas, tais como: as relacionadas ao sistema de saúde, ao paciente e seus aspectos biopsicosociais, aos profissionais de saúde e ao medicamento.<sup>115</sup>

Um estudo realizado com pacientes que faziam parte de um programa de atenção farmacêutica em farmácias comunitárias e ambulatórios demonstrou que 42% dos 5.136 pacientes entrevistados possuíam PRMs, sendo a maior frequência detectada entre idosos (45% dos idosos possuíam pelo menos um PRM).<sup>15</sup> Em ambulatório, estima-se que 70-90% dos pacientes vivenciam algum tipo de problema, principalmente necessidade não atendida de medicamento, subdosagem, baixa adesão e inefetividade terapêutica.<sup>116</sup> Segundo alguns autores, a prevalência de PRMs em instituições de longa permanência chega a 96,0%<sup>72</sup> e em serviços de emergência a 56,8%<sup>117</sup>. Além disso, cerca de 14,7% das admissões em serviços de emergências são devido à PRMs, sendo 83% definitivamente evitáveis e 3,8% possivelmente evitáveis.<sup>9</sup>

Santamaria-Pablos e colaboradores (2009) realizaram um estudo em um hospital na Espanha e observaram que 32,5% dos pacientes hospitalizados apresentaram um RNM no momento do ingresso hospitalizar.<sup>118</sup> Baena e colaboradores (2006) analisaram 2261 pacientes admitidos em um serviço de emergência na Espanha e demonstraram que 33,2% das admissões tiveram como causa principal a presença de RNM.<sup>119</sup> E um estudo realizado em um hospital de nível terciário na Espanha, constatou que 24,4% dos pacientes entravam no serviço

de urgência devido à existência de um RNM e 16,1% dos pacientes necessitaram de hospitalização para resolver um problema de saúde causado pelo RNM. Sendo que 77,3% dos RNMs detectados poderiam ter sido evitados<sup>120</sup>

O termo PRM é muito usado no meio farmacêutico, apesar de não possuir o mesmo reconhecimento científico do termo EAM. Muitos estudos utilizam as classificações de PRMs como forma de operacionalizar os serviços clínicos do farmacêutico, que visam a prevenção e redução da morbimortalidade relacionada a medicamentos, garantindo uma farmacoterapia necessária, efetiva e segura e contribuindo para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.<sup>5, 41, 82, 90, 119 - 129</sup>

### 2.1.2 Evento adverso a medicamento

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 que pode resultar em diferentes desfechos, incluindo o agravamento de um problema de saúde 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.<sup>42,</sup>

130

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. Um exemplo de evento adverso passível de prevenção é o desenvolvimento de uma reação alérgica após a administração de ampicilina a um paciente que, sabidamente, possui alergia à penicilina. Por outro lado, um exemplo de evento adverso não evitável seria a manifestação de reação alérgica após a administração de ampicilina a um paciente que não possua histórico de alergia aos medicamentos.<sup>42, 83, 131</sup>

Os eventos adversos a medicamentos potenciais são erros de medicação que possuem potencial para causar eventos adversos, mas não ocasionaram, seja por acaso (por exemplo, o paciente recebeu um medicamento contraindicado, mas não teve um evento adverso) ou porque foram interceptados (por exemplo, uma overdose potencial letal foi estabelecida, mas foi identificada antes da administração do medicamento) ou corrigidos (por exemplo, uma overdose ocorreu ao administrar o medicamento, mas foi descoberta em tempo suficiente para obter resposta com um antídoto).<sup>132, 133</sup>

A proporção de pacientes ambulatoriais que sofrem EAM é estimada em 25% (IC95% 20-29) e a ocorrência é de 27 eventos para cada 100 pacientes. Considera-se, que ao menos 40% desses eventos sejam tratáveis ou passíveis de prevenção. Entre os eventos tratáveis, 63% são atribuídos à falha do médico em responder aos sintomas do paciente relacionados com a medicação e, 37% à falha do paciente em informar esses sintomas ao médico.<sup>134</sup> Uma revisão sistemática publicada em 2007 mostra ainda que as principais falhas que levam a EAMs evitáveis ocorrem na prescrição de medicamentos e na monitorização de pacientes.<sup>135</sup> Ainda, nos centros de atenção primária à saúde, 40,7% dos idosos possuem EAM. Destes, 5,9% são graves e 9,6% são evitáveis.<sup>136</sup>

A incidência de internação devido à EAM varia de 5,0 a 5,8%. A proporção de EAMs evitáveis é significativa, variando de 3,7% a 30,7%. As admissões ocasionadas por EAMs evitáveis são associadas a problemas de prescrição (30,6%); adesão (33,3%) e monitoração do paciente (22,2%).<sup>52, 81, 135</sup>

A proporção de pacientes que apresentam EAM durante a hospitalização varia de 1,6 a 41,4%. Das 5 classes terapêuticas mais comumente envolvidas com EAM, agentes anti-infecciosos foram os mais frequentes, com 8 a 39% dos eventos reportados.<sup>43</sup> Nas instituições de longa permanência, onde são prescritos mais medicamentos por paciente do que em qualquer outro ponto de atenção à saúde, a incidência de EAM varia de 1,19 a 7,26 para cada 100 pacientes.<sup>137</sup>

Cerca de 1,1 a 37,2% dos pacientes que apresentam EAM requerem admissão em unidades de terapia intensiva, sendo que 17 a 76,5% destes EAMs são evitáveis. As consequências de tais eventos incluem um período médio de permanência dos pacientes na UTI de 1,5 a 10,4 dias e taxas de mortalidade variando de 0 a 58%.<sup>29</sup>

Novos eventos adversos podem ocorrer após a alta hospitalar, quando o paciente retorna ao seu domicílio e reassume o controle de seu tratamento. Observa-se uma incidência de 11% de EAMs (IC95% 8-14%), dos quais 27% são evitáveis e 33% tratáveis. O risco de EAM por receita foi maior para os corticosteroides, anticoagulantes, antibióticos, analgésicos e medicamentos cardiovasculares, aumentando com o número de medicamentos na prescrição. A causa mais comum de EAMs evitáveis e tratáveis nesses casos é a falta de acompanhamento adequado.<sup>138</sup>

### 2.1.3 Erro 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. O EM é uma questão multiprofissional e as circunstâncias que o envolve são multifatoriais, não se limitando apenas a uma categoria profissional.<sup>42, 88, 139 - 141</sup>

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. Estima-se que cada paciente admitido em um hospital sofre cerca de 1,4 erros de medicação durante sua hospitalização. Para cada 1000 dias de internação, ocorrem 311 erros e 19 EAMs. Em 5% das prescrições há erros e 0,9% destes resultam em um EAM.<sup>142</sup> Observou-se que 39% dos EM ocorrem durante a prescrição, 12% na transcrição, 11% na dispensação e 38% durante a administração dos

medicamentos, sendo que enfermeiros e farmacêuticos interceptam 86% dos EM, enquanto apenas 2% são interceptados pelos pacientes.<sup>143</sup>

Estudos brasileiros também apontam a incidência de EM. Melo & Pedreira (2005)<sup>144</sup> analisaram retrospectivamente prontuários de crianças hospitalizadas em três enfermarias pediátricas de um hospital universitário, mostrando 1717 erros de doses ou diluições em 21,1% dos 8.152 medicamentos prescritos durante o período de estudo. Erros de omissão foram os mais frequentes (75,7%). Outro estudo<sup>145</sup> demonstrou 29,04% de erros de prescrição de medicamentos, causados por falhas individuais (47,37%) ou do sistema de medicação (26,98%).

Um estudo observacional prospectivo realizado em unidades de tratamento intensivo detectou 223 erros graves, correspondendo a 149,7 erros por 1000 pacientes-dia. Entre eles, 24 (11%) potencialmente acarretariam risco de morte, sendo os medicamentos responsáveis por 78% dos erros graves, mais comumente causados por erro de dose. Entretanto, a análise dos relatórios de erros ou incidentes não revela a magnitude do problema nas instituições, visto que o receio das punições ou outras ações administrativas faz com que muitos erros não sejam documentados nem relatados.<sup>146</sup>

Dentro dos hospitais, EM e EAM são considerados importantes causas de dano e óbito de pacientes. Um estudo norueguês encontrou que 18,2% (IC95% 15,4-21,0%) de todas as mortes ocorridas em um período de dois anos nos maiores departamentos médicos de seus hospitais, estiveram ligados a um ou mais medicamentos, equivalendo a 9,5 mortes para cada 1000 pacientes hospitalizados.

<sup>147</sup>

Os erros de medicação trazem também sérias consequências econômicas às instituições de saúde. Estima-se um gasto de aproximadamente US\$ 4.700 por evento adverso de medicamento evitável ou por volta de US\$ 2,8 milhões, anualmente, em um hospital de ensino com 700 leitos.<sup>142, 148, 149</sup>

Os EM e as RAMs estão entre as principais causas de morbimortalidade relacionada 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.<sup>26, 150, 151</sup>

#### 2.1.4 Reação adversa a medicamento

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.<sup>2, 42, 139,</sup>

<sup>152</sup>

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.<sup>54, 55, 153 - 155</sup>

A letalidade por RAM pode alcançar 5% dos indivíduos acometidos e cerca da metade (49,5%) das mortes e 61% das hospitalizações por RAM ocorrem em pacientes com mais de 60 anos.<sup>156</sup> Estima-se que a taxa de mortalidade devido a reações adversas a medicamentos, na população geral, é em torno de 0,15%.<sup>11</sup>

As RAMs são uma importante causa de morbidade, mortalidade e de gastos com a saúde<sup>157 - 159</sup>, estimando-se que já representem a 5<sup>a</sup> principal causa de morte nos doentes hospitalizados nos EUA.<sup>46, 160</sup> A prevalência de RAM na comunidade oscila entre 5 e 35%<sup>160 - 162</sup> e 13% dos pacientes que buscam os serviços de emergência possuem RAM, sendo destas, 12% graves e 0,1% fatais.<sup>51</sup> Cerca de 2% (95% IC: 1,2-3,2%) dos pacientes ambulatoriais adultos apresentam RAMs evitáveis e 52% (95% CI: 42-62%) das RAMs em ambulatórios e serviços de emergência são evitáveis.<sup>33</sup>

Estima-se que 4% das admissões hospitalares nos Estados Unidos são devido a RAM e 57% destas reações não são reconhecidas no momento da admissão. Somando-se pacientes com RAMs graves que exigem hospitalização àqueles com RAMs ocorridas durante a hospitalização, mais de 2,2 milhões de pessoas por ano, 6.000 pacientes por dia, são vítimas deste tipo de dano. Nas duas situações, 32% a 69% dessas reações são evitáveis. A ocorrência de RAM em pacientes internados pode representar entre 5-9% dos custos hospitalares<sup>154</sup>, sendo que 45% (IC 95%: 33-58%) delas são evitáveis.<sup>33</sup>

Em crianças, a incidência de RAM como causa de internação hospitalar varia de 0,4% a 10,3% de todas as crianças e de 0,6% a 16,8% de todas as crianças expostas a um medicamento durante a internação, sendo 7% a 98% das RAMs classificadas como definitivamente ou possivelmente evitáveis.<sup>55</sup>

No Brasil, identificou-se a ocorrência de 25,9% de RAMs em pacientes admitidos num hospital terciário, sendo que em 19,1% a reação foi a causa da admissão e 80,8% ocorreu durante a permanência hospitalar.<sup>163</sup> Santos e Coelho (2004) demonstraram que a incidência média de RAM em crianças hospitalizadas é de 10,1%, sendo destas 4,4 a 27,9% consideradas graves. Além disso, RAMs foram a causa de admissão hospitalar em 2,09% dos casos e 12% das RAMs em crianças hospitalizadas e 39% das que causaram hospitalização foram fatais ou colocaram em risco a vida dos pacientes.<sup>49</sup>

Dentre as crianças atendidas em ambulatório, 0,75 a 11,1% apresentam RAM. Os sistemas e órgãos mais comumente envolvidos nas RAMs são o sistema nervoso central, trato gastrointestinal, pele e sistema cardiovascular.<sup>49</sup> Em crianças internadas, anti-infecciosos e antiepilepticos são as classes terapêuticas mais frequentemente associadas com RAM, enquanto anti-infecciosos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) são frequentemente associados com RAM em crianças ambulatoriais.<sup>55</sup>

Existem diversas classificações para RAM, muitas delas consideradas simplistas e insuficientes. O Quadro 1 apresenta as principais classificações das RAM.

PRINCIPAIS CLASSIFICAÇÕES DE RAM	
<b>Karch &amp; Lasagna<sup>164</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>Dúvida: Não segue os critérios acima.</li> </ul>
<b>Uppsala Monitoring Centre<sup>165</sup></b>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>Muito frequente: &gt;10%</li> <li>Frequente: &gt; 1% e &lt; 10%</li> <li>Infrequente: &gt; 0,1% e &lt; 1%</li> <li>Rara: &gt; 0,01% e &lt; 0,1%</li> <li>Muito rara: &lt;0,01%</li> </ul>
<b>Naranjo &amp; Busto</b> <sup>166</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Leve: Não requer tratamentos específicos e não é necessária a suspensão do fármaco.</li> <li>Moderada: Exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão do fármaco agressor. Pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico.</li> <li>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.</li> <li>Letal: Contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente.</li> </ul>
<b>Rang &amp; Dale</b> <sup>167</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Superdosagem relativa: Quando um fármaco é administrado em doses terapêuticas, mas suas concentrações são superiores às habituais.</li> <li>Efeito colateral: Inerente à própria ação farmacológica do medicamento, porém, o aparecimento é indesejável no momento de sua aplicação.</li> <li>Efeito secundário: Ocorre devido não à ação farmacológica principal do medicamento, mas como consequência do efeito buscado.</li> <li>Idiossincrasia: 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.</li> <li>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.</li> <li>Tolerância: Fenômeno pelo qual a administração repetida, contínua ou crônica de um fármaco na mesma dose, diminui progressivamente a intensidade dos efeitos farmacológicos, sendo necessário aumentar gradualmente a dose para poder manter os efeitos na mesma intensidade.</li> </ul>
<b>Rawlins &amp; Thomas</b> <sup>168</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>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 empregada.</li> <li>Tipo B (Imprevisíveis): Não relacionadas com a dose. Resultavam de um efeito aberrante, sendo também chamadas de reações bizarras. Englobam as reações de hipersensibilidade, idiossincrasia, intolerância e aquelas decorrentes de alterações na formulação.</li> </ul>
<b>Wills &amp; Brown</b> <sup>169</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tipo A: Relacionadas com a dose do medicamento e podem ser previsíveis com o conhecimento do mecanismo de ação do fármaco ou excipiente.</li> <li>Tipo B: Farmacologicamente previsíveis, envolvem interação do micro-organismo com o hospedeiro e desaparecem com a retirada do medicamento.</li> <li>Tipo C: Causadas por características químicas e pela concentração do agente agressor e não pelo efeito farmacológico do fármaco.</li> <li>Tipo D: Acontecem em consequência do método de administração do fármaco ou pela natureza física da preparação (formulação). Se for retirada o fármaco ou alterada a formulação cessa a reação adversa.</li> <li>Tipo E: Caracterizam-se por manifestações de retirada, ocorrem após a suspensão do fármaco ou redução da dose, a reintrodução do fármaco pode melhorar o sintoma e são farmacologicamente previsíveis.</li> <li>Tipo F: Ocorrem somente em indivíduos susceptíveis, são geneticamente determinadas e</li> </ul>

desaparecem com a retirada do medicamento.

- Tipo G: Genotóxicas, causadas por fármacos que promovem danos genéticos irreversíveis.
- Tipo H: Decorrentes da ativação do sistema imune, não são farmacologicamente previsíveis, não são relacionadas à dose e desaparecem com a retirada do fármaco.
- Tipo U (não classificadas): Possuem mecanismos não entendidos e não se enquadram nas demais categorias até que se saiba mais sobre elas.

#### **Edwards & Aronson<sup>170</sup>**

- Tipo A: Relacionadas à dose. Causadas por aumento da dose. Ex: Efeitos tóxicos, superdosagem relativa e efeitos colaterais.
- Tipo B: Não relacionadas com a dose. Chamadas de Bizarras. Ex: Reações imunológicas, intolerância e idiossincráticas.
- Tipo C: Relacionado à dose e ao tempo de uso. Relacionada ao efeito cumulativo do fármaco. Ex: Teratogênese.
- Tipo D: Relacionado ao tempo de uso. Também conhecidas como tardias. Ex: Síndrome de abstinência à opiáceos e Carcinogênese.
- Tipo E: Síndromes de retirada do medicamento. Ex: Isquemia miocárdica.
- Tipo F: Produzem falha terapêutica inesperada. São frequentemente causadas por interação medicamentosa.

#### **Grahame- Smith & Aronson<sup>171</sup>**

- Relacionadas com a dose: Previsíveis e geralmente resultam de efeito farmacológico excessivo. Ex: Intoxicação por digoxina em pacientes com doença renal.
- Não relacionadas com a dose: Quando os medicamentos induzem processos imunológicos e farmacogenéticos. Ex: Choque anafilático em decorrência do uso de penicilinas.
- Relacionados ao tempo ou suspensão do uso: Envolve alterações adaptativas e efeito rebote, que se manifestam após suspensão súbita do uso de medicamentos. Ex: Tolerância associada a narcóticos.
- Efeitos tardios: São os casos de carcinogênese, comprometimento da fertilidade, teratogênese e outros efeitos prejudiciais de manifestação tardia. Ex: Desenvolvimento de hipotireoidismo pelo uso prolongado de iodo radioativo para tratar hipertireoidismo.

#### **Aronson & Ferner<sup>172</sup>**

- Todas as reações são dependentes de dose e podem ser divididas em: Efeitos tóxicos (ocorrem em doses supraterapêuticas), Efeitos colaterais (ocorrem em doses terapêuticas) e Reações de hipersusceptibilidade (ocorrem em doses subterapêuticas em pacientes suscetíveis). Além disso, as reações são subdivididas em:
- Dependentes do tempo: Dependem da duração do curso de tratamento. Subdivididas em: Rápida; Após a primeira dose; Imediata; Intermediária; Tardia e Atrasada.
- Independentes do tempo: Não dependem da duração do curso de tratamento e podem ocorrer em qualquer momento do tratamento.

**Quadro 1.** Principais classificações de reações adversas a medicamentos encontradas na literatura.

Recentemente outras abordagens têm sido descritas a fim de fornecer um melhor entendimento das RAMs, auxiliar na sua classificação e na elaboração de planos clínicos de cuidado ou farmacovigilância. O sistema de classificação EIDOS considera apenas os mecanismos biológicos que dão origem às RAMs e descreve aspectos do mecanismo pelo qual a RAM surge<sup>173</sup>, enquanto o sistema de

classificação DoTS (modelo de pontos) descreve as características clínicas da RAM, uma vez que tenha ocorrido.<sup>172</sup>

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.<sup>173</sup>

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).<sup>172</sup> 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. Sendo assim, as RAMs são divididas em reações que ocorrem em doses supraterapêuticas (efeitos tóxicos); reações que ocorrem no padrão de doses terapêuticas (efeitos colaterais); e as reações que ocorrem em baixas doses em pacientes suscetíveis (reações de hipersusceptibilidade). Além disso, muitos efeitos farmacológicos dependem tanto da concentração do fármaco no local da ação quanto da evolução temporal. Dessa forma, as RAMs podem ser reações dependentes ou independentes do tempo.<sup>172</sup>

## 2.1.5 Overdose e intoxicação por medicamentos

Entende-se por intoxicação, a exposição de um indivíduo, por ingestão, injeção ou inalação, a uma ou mais substâncias que têm um elevado potencial para causar dano.<sup>174</sup>

Uma intoxicação por medicamentos pode ser accidental, devendo-se a fenômenos como a automedicação, erros de dose, confusão entre medicamentos e ingestão involuntária<sup>175</sup> ou intencional, com a finalidade de satisfazer determinado grau de dependência e tolerância a determinado fármaco, com objetivo terapêutico,

de forma a aliviar um elevado grau de dor ou ansiedade, ou no intuito de cometer suicídio.<sup>175, 176</sup>

No que se refere ao período de exposição, distinguem-se três formas de intoxicação. A intoxicação aguda, que se deve a exposições de curta duração, ocorrendo uma absorção rápida do tóxico, o qual foi administrado em uma ou múltiplas doses, conduzindo a efeitos que se manifestam com rapidez, resultando em morte, caso a intervenção curativa não seja imediata. A intoxicação subaguda, que está relacionada com o aparecimento dos sintomas relacionado com a absorção do agente, podendo dever-se a exposições frequentes ou repetidas em um período de vários dias ou semanas antes que apareçam os sintomas. Por fim, a intoxicação crônica, que resulta de uma exposição repetida ao tóxico durante um longo período de tempo, podendo resultar ou de um efeito cumulativo no organismo, ocorrendo um aumento da concentração nos tecidos que, a determinado limite, origina lesões orgânicas; ou exposições sucessivas sem ocorrência de acumulação.<sup>175</sup> As intoxicações por medicamentos enquadram-se, na grande maioria dos casos, nas intoxicações agudas, que em situações extremas, são fatais. Este tipo de intoxicação tem tido particular relevância, sendo encarado como um problema de saúde pública.<sup>177, 178</sup>

Os eventos toxicológicos estão entre as estatísticas mais citadas no que diz respeito à internação e mortalidade induzida por medicamentos. Ainda que as causas mais comuns de intoxicação sejam acidentais e tentativas de suicídio, os medicamentos vêm ocupando há anos o primeiro lugar no Brasil, entre todos os tipos de agentes tóxicos e as maiores taxas de mortalidade por intoxicação.<sup>179</sup> Observou-se que 26,5% das intoxicações são causadas por medicamentos e 17,4% dos óbitos por intoxicação são provocados por intoxicação por medicamentos.<sup>180</sup>

De acordo com Guerreiro (2006), 0,2 a 0,4% dos internamentos hospitalares nacionais são provocados pela ingestão de medicamentos errados ou tomados por engano e por sobredosagens medicamentosas.<sup>181</sup> Flanagan e Rooney (2002) observaram que nem todos os casos de intoxicação ou suspeitas de intoxicação são referenciados em nível hospitalar e nem todas as vítimas de intoxicação são admitidas. Deste modo, o número de mortes por intoxicação por medicamentos registrados em meio hospitalar é ilusório uma vez que muitos dos óbitos ocorrem fora do hospital.<sup>182</sup>

De acordo com Jönsson *et al.* (2009),<sup>183</sup> as intoxicações por agentes farmacêuticos abrangem aproximadamente 1% das visitas a serviços de emergência médica, das quais 0,4% resultam em morte. Segundo os mesmos autores, entre todos os indivíduos falecidos, 0,2% foram registrados tendo como causa de morte intoxicação por medicamentos. A incidência de mortes por intoxicação por medicamentos na população geral foi estimada variando entre 0,14 e 5,3 por 100.000 habitantes, tendo em conta fontes de informação provenientes de dados hospitalares e forenses, respectivamente.<sup>183</sup>

#### 2.1.6 Interação medicamentosa

Interação medicamentosa (IM) é definida como uma resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação do medicamento com outros medicamentos, alimentos, substâncias químicas ou doenças, podendo resultar na alteração dos resultados de exames laboratoriais, no aumento ou diminuição da efetividade terapêutica ou ainda no aparecimento de efeitos adversos.<sup>184</sup>

IMs são baseadas em processos bioquímicos que podem incluir modificações na farmacocinética dos medicamentos (alterações na absorção distribuição, metabolismo e excreção), mudanças nas propriedades farmacodinâmicas (alterações no efeito do mecanismo de ação) e interações físico-químicas (alterações por meio de mecanismos físicos ou químicos).<sup>185, 186</sup>

A IM pode desencadear efeitos benéficos ou indesejáveis. As interações benéficas podem ser abordagens terapêuticas fundamentais em certas patologias. Como por exemplo, no tratamento da Hipertensão Arterial Severa no qual são utilizados medicamentos com mecanismos de ação diferentes, promovendo redução mais eficiente da pressão sanguínea.<sup>187</sup> Entretanto, as IMs podem desencadear o aparecimento de desfechos negativos como: surgimento de EAMs graves, baixa tolerabilidade, piora aparente da doença em tratamento, sintomas que mimetizam ou levam ao diagnóstico errôneo de uma nova doença e baixa efetividade.<sup>188</sup> Portanto, as IMs devem ser analisadas individualmente considerando suas consequências, sempre avaliando a relação risco-benefício para o paciente.

Pelo menos 15% dos pacientes admitidos em hospitais possuem uma IM, sendo que o risco de ocorrência aumenta com o tempo de internação. Além disso, aproximadamente 50% das prescrições hospitalares apresentam pelo menos uma IM.<sup>189</sup>

Em serviços de emergência, a porcentagem global de pacientes com RAM devido a uma IM é de 7,3%.<sup>51</sup> É importante destacar que a maioria das interações entre os medicamentos são muitas vezes previsíveis e ainda evitáveis e possíveis de manejar.

#### 2.1.7 Medicação inapropriada

O medicamento é considerado inapropriado quando o risco da sua utilização é superior ao potencial benefício (relação risco-benefício inaceitável),<sup>190, 191</sup> podendo originar problemas evitáveis.<sup>160, 162, 192 - 194</sup>

Os idosos são o grupo etário com maior risco de medicação inapropriada (MI), uma vez que utilizam maior quantidade de medicamentos, possuem múltiplas comorbidades e detêm alterações fisiológicas que modificam a farmacodinâmica e a farmacocinética dos fármacos, com alto risco de descompensação biológica.<sup>195, 196</sup>

Estima-se que 97% dos idosos institucionalizados e 61% dos idosos em ambulatório consumam pelo menos um fármaco inapropriado.<sup>197</sup> Estudos mostram que a prevalência da utilização de medicamentos inapropriados em idosos vivendo na comunidade varia de 12 a 32%<sup>161, 198 - 201</sup> e chegam a 40% em instituições de longa permanência.<sup>200</sup>

O padrão de medicação potencialmente inapropriada nos idosos frequentemente inclui fármacos psicotrópicos (com efeitos sedativos e anticolinérgicos), anti-inflamatórios de longa ação<sup>202</sup> e fármacos cardiovasculares<sup>203, 204</sup> representando estes últimos no conjunto 48% a 60% dos efeitos adversos descritos em diversos estudos.<sup>205, 206</sup>

Existe uma variedade de métodos de avaliação da adequação farmacoterapêutica nos idosos, baseados em critérios implícitos, explícitos ou a combinação de ambos. Os métodos implícitos caracterizam-se por revisões terapêuticas específicas para cada indivíduo, tendo em conta as práticas mais

adequadas nas revisões de literatura médica, ainda que não sejam consensuais, não estabelecendo por isso quaisquer padrões de critérios de avaliação. Os métodos explícitos caracterizam-se por se basearem em critérios de consenso, são mais limitados na sua adaptação à clínica e podem incluir listas de medicamentos a evitar nos idosos<sup>207</sup> como são os Critérios de Beers,<sup>191</sup> os Critérios de McLeod<sup>208</sup> e os Critérios Franceses.<sup>209</sup>

#### 2.1.8 Omissão de tratamento indicado / Problema de saúde não tratado

É importante que todos os problemas de saúde de um paciente que necessitam de tratamento farmacológico estejam devidamente tratados com medicamentos.<sup>15, 17, 210</sup> Omissão de tratamento indicado (OT) diz respeito à falta de prescrição de um medicamento necessário, omissão na transcrição, omissão na dispensação ou omissão na administração de um medicamento necessário.<sup>211</sup>

Um dos fatores associados à omissão do tratamento é a inércia terapêutica, problema decorrente de falhas no processo de iniciação ou continuação do tratamento, quando necessário para o paciente. A inércia terapêutica é um fenômeno comum na gestão médica de pacientes assintomáticos com doenças crônicas e um dos principais determinantes do insucesso no tratamento.<sup>212</sup> Um estudo observacional multicêntrico realizado na Espanha avaliou o grau de inércia clínica entre cardiologistas no tratamento da dislipidemia em pacientes com cardiomiopatia isquêmica, sendo a inércia clínica detectada em 43% das visitas.<sup>213</sup>

Cornish e colaboradores (2001)<sup>214</sup> observaram que a prevalência de erros de medicação durante a internação é estimada em 53,6% (IC95% 45,7-61,6%), sendo a falha mais comum a omissão no registro de pelo menos um medicamento de uso regular.

A necessidade de tratamento adicional corresponde a uma das principais causas de ingresso hospitalar, sendo 40,7% das admissões ocasionados por esse tipo de problema.<sup>215</sup>

Um estudo realizado em crianças hospitalizadas demonstrou que os erros de omissão de tratamento se destacaram dentre os demais, correspondendo a 75,7% das falhas.<sup>144</sup> Em serviços de emergência, a prevalência de pacientes que não

utilizam medicamentos necessários é de 47,2%<sup>9</sup> e estima-se que não são prescritos fármacos considerados necessários a 55% dos idosos em ambulatório e 25% dos institucionalizados.<sup>157</sup>

Em farmácias comunitárias, a prevalência de pacientes que possuem uma condição médica que requer tratamento, porém não o utiliza varia de 6,2 a 22,7%.<sup>216 - 218</sup>

A necessidade de medicação adicional foi o principal problema relacionado a medicamento identificado por vários autores, variando de 28,1 a 40%.<sup>15, 219 - 222</sup>

### 2.1.9 Medicamento desnecessário

Todo medicamento utilizado pelo paciente deve ser necessário e visar a profilaxia, a cura ou controle de uma doença ou ter a função paliativa. O paciente pode desenvolver um problema por causa da utilização de um medicamento desnecessário. Esse problema pode ocorrer pelo uso de uma terapia medicamentosa não indicada no momento ou pelo uso de dois ou mais medicamentos para uma condição que requer o uso de apenas um (duplicidade terapêutica). O uso desnecessário, assim como a utilização de medicamentos em situações inadequadas, expõe os pacientes a riscos de eventos adversos, constituindo-se uma significativa causa de morbimortalidade.<sup>15, 17, 210</sup>

Estudos estimam que mais de 50% dos fármacos prescritos em cuidados de saúde primários não possuem indicação<sup>157</sup>. Em farmácias comunitárias, 12,9% dos pacientes utilizam medicamentos desnecessários<sup>65, 223</sup> e, em serviços de urgência e emergência, 5,53% dos pacientes utilizam medicamentos desnecessários.<sup>224</sup>

Além disso, observa-se que 32,6% dos idosos ambulatoriais<sup>225</sup> e 21,8% dos idosos hospitalizados utilizam medicamentos desnecessários<sup>226</sup> e 11,7% dos idosos em instituições de longa permanência apresentam duplicidade terapêutica.<sup>227</sup>

Um estudo prospectivo realizado em um hospital terciário na Índia demonstrou que a utilização de medicamentos sem indicação foi o principal problema relacionado a medicamento, acometendo 18% dos pacientes admitidos.<sup>128</sup>

Um dos principais fatores que contribuem para o uso de medicamentos desnecessários é a automedicação. De acordo com a Organização Mundial de

Saúde, automedicação é a escolha e o uso de medicamentos isentos de prescrição para tratar sintomas ou problemas de saúde.<sup>228</sup> O ato de consumir medicamentos sem orientação médica aliado a falta de conhecimento e ao uso indiscriminado e indevido de medicamentos, resulta em grande problema de saúde pública.<sup>229 - 232</sup> O crescimento e propagação da automedicação apresentam-se como um sério problema de saúde no mundo, sendo que, especificamente no Brasil, cerca de 35% dos medicamentos são consumidos por meio da prática da automedicação. Entre os fatores contribuintes desta prática destacam-se a grande variedade de medicamentos isentos de prescrição vendidos sem restrição em farmácias, a falta ou má qualidade da assistência de saúde, a dificuldade em obter consulta no sistema público de saúde e a propaganda irresponsável.<sup>233, 234</sup>

É importante destacar que, apesar dos inúmeros riscos advindos da automedicação, se realizada de forma racional a automedicação contribui para que as pessoas tenham um maior compromisso na administração de sua própria saúde, assim como contribuir para a redução nos gastos com os sistemas de saúde, uma vez que o indivíduo, com certa responsabilidade, pode identificar situações nas quais o mesmo teria conhecimento suficiente para utilizar um medicamento por conta própria, de forma eficaz e segura.<sup>235 - 237</sup> Nesse contexto, destaca-se também o papel do farmacêutico, visto que as informações fornecidas por esse profissional ao paciente são essenciais para o uso racional de medicamentos.

#### 2.1.10 Redução abrupta de dose e interrupção de tratamento

Muitos tratamentos não devem ser interrompidos abruptamente e sem aconselhamento e supervisão de um profissional de saúde. A redução abrupta de dose ou interrupção de um tratamento pode ocasionar problemas sérios como a síndrome de abstinência e o efeito rebote.<sup>34, 238 - 244</sup>

A síndrome de abstinência é um conjunto de sintomas que pode ocorrer após a descontinuação ou redução abrupta de dose de determinadas substâncias utilizadas por longos períodos, podendo ocorrer com diversas classes de medicamentos, tais como antipsicóticos, antidepressivos, benzodiazepínicos,

barbitúricos, opiáceos, anfetaminas, estabilizadores de humor e betabloqueadores.  
32, 245 - 248

O uso prolongado de medicamentos que modificam a disponibilidade de neurotransmissores nas sinapses pode causar alterações na atividade de alguns receptores, ativando-os de forma exagerada, inativando-os ou tornando-os insensíveis temporariamente, de modo que o corpo se ajusta à presença constante dessas substâncias, alterando a produção ou liberação de neurotransmissores, e quando o tratamento é interrompido e a quantidade do neurotransmissor disponível na sinapse regressa ao estado normal, existe quantidade alterada de receptores para ligar-se a eles, ocasionando a síndrome de abstinência.<sup>34, 239, 241, 245, 249</sup>

Os sintomas de abstinência são geralmente contrários aos efeitos diretos do medicamento no organismo e variam de acordo com a substância utilizada, podendo incluir: ansiedade, tremores, alucinações, convulsões, irritabilidade, vertigem, dores no corpo, falta de apetite, desconforto gastrointestinal, náuseas, sudorese, insônia, dentre outros. A gravidade, o tempo de aparecimento e a duração da síndrome de abstinência variam de acordo com o medicamento utilizado, sua dose, via de administração, tempo de utilização, taxa de eliminação e o estado de saúde do paciente.<sup>34, 239, 241 - 251</sup>

Muitos medicamentos podem provocar efeito rebote quando interrompidos, independentemente da sua tendência para causar outros sintomas de abstinência. O efeito rebote é a tendência de um medicamento de causar o reaparecimento dos sintomas originais que estavam sendo tratados, na ausência da causa original, quando o medicamento é interrompido ou a dose é reduzida. Por exemplo, depressão rebote é comum entre os usuários de qualquer antidepressivo que interromper o medicamento abruptamente. Outros medicamentos que podem causar efeito rebote incluem: descongestionantes nasais, analgésicos, antipsicóticos e benzodiazepínicos.<sup>239, 245 - 252</sup>

Aproximadamente 70% dos pacientes que interrompem o tratamento com benzodiazepínicos sofrem efeito rebote. Um dos sintomas típicos deste efeito é a insônia rebote, que ocorre após a interrupção de substâncias sedativas tomadas para aliviar a insônia primária.<sup>252 - 254</sup>

A interrupção abrupta de medicamentos antipsicóticos pode induzir sintomas de abstinência, geralmente começando uma a duas semanas após a retirada. A ocorrência dos sintomas varia de 17% a 75% dos pacientes.<sup>251, 255 - 263</sup>

A síndrome de abstinência antidepressiva ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes após a interrupção abrupta de um medicamento antidepressivo que foi tomada por pelo menos seis semanas. Os sintomas típicos incluem insônia, náusea, desequilíbrio, dores no corpo, perturbações sensoriais e hiperestimulação. Estes sintomas geralmente são leves, duram de uma a duas semanas e são rapidamente eliminados com a reinstituição da medicação antidepressiva.<sup>241, 246, 264 - 267</sup>

Nos momentos de transferência de pacientes entre hospital e instituição de longa permanência, e vice-versa, é comum ocorrerem mudanças na medicação que podem levar a EAM. As mudanças mais frequentes são descontinuidade, alteração de dose e de classe farmacológica. Em 20% dessas situações ocorre um EAM e o risco estimado é de 4,4% para cada alteração realizada.<sup>268</sup>

Nesse contexto, a retirada gradual, e sob supervisão, de alguns medicamentos é um fator importante para o tratamento e fundamental para a recuperação bem sucedida do paciente.

#### 2.1.11 Não adesão ao tratamento

A adesão ao tratamento tem sido definida como a extensão na qual o comportamento do paciente coincide com as recomendações do médico ou de outros profissionais de saúde.<sup>269 - 272</sup> Para Leite e Vasconcellos (2003)<sup>273</sup>, a adesão é compreendida como a utilização dos medicamentos prescritos ou outros procedimentos em pelo menos 80% de seu total, observando horários, doses e tempo de tratamento.

Existem algumas divergências no que diz respeito à terminologia a ser utilizada no contexto da adesão ao tratamento na língua inglesa. Os termos mais utilizados são *compliance*, *adherence* e *concordance*. O termo *compliance* implica em uma visão do paciente tendo papel passivo na tomada de decisão, sem autonomia para decidir se segue ou não um tratamento. Por essa razão, esse termo foi muito criticado. O termo *adherence* pressupõe um esforço voluntário do paciente para seguir o tratamento prescrito. O paciente passa a ser entendido como sujeito ativo, que participa e assume responsabilidades sobre seu tratamento. O termo *concordance* sugere que os desejos, os medos, as crenças e as preferências do

paciente sejam levados em consideração na tomada de decisão, sendo isto imprescindível para que ocorra adesão ao tratamento.<sup>271, 274 - 278</sup>

Entre os fatores que podem influenciar a adesão ao tratamento encontram-se: o acesso aos medicamentos, a complexidade do regime terapêutico, o conhecimento sobre o tratamento e sobre a doença, a experiência de medicação, as condições socioeconômicas, religiosas e culturais, a percepção do paciente sobre seu estado de saúde e seu tratamento e a relação entre o paciente e o profissional de saúde.<sup>271 - 273, 278 - 287</sup>

Segundo a Organização Mundial da Saúde, um terço da população mundial não tem acesso a medicamentos considerados essenciais.<sup>288</sup> Além disso, estima-se que 51,7% dos brasileiros interrompem o tratamento devido à falta de recursos para adquiri-los.<sup>289</sup>

Nos países desenvolvidos, apenas 50% dos pacientes que sofrem de doenças crônicas aderem ao tratamento e supõe-se que a magnitude e o impacto da baixa adesão em países em desenvolvimento sejam ainda mais elevados devido à carência de recursos e às dificuldades no acesso aos cuidados de saúde.<sup>271</sup>

Outro fator diretamente relacionado à adesão ao tratamento é o letramento funcional em saúde (*functional health literacy*), medida que indica o grau com que indivíduos são capazes de obter, processar e compreender informações e serviços de saúde necessários para tomar decisões de saúde apropriadas.<sup>290, 291</sup> Estudos sugerem que pessoas com baixo nível de letramento em saúde aderem menos ao tratamento e necessitam de intervenções específicas para uma melhor adesão.<sup>274, 292, 293</sup>. Kripalani e colaboradores (2006)<sup>294</sup> verificaram que adultos com inadequado letramento em saúde possuem maiores dificuldades para identificar seus medicamentos pelo nome quando comparados com aqueles que possuem letramento em saúde adequado (OR=10,39, 95% IC 2,09 – 51,54). Wolf e colaboradores (2007)<sup>295</sup> encontraram que indivíduos com baixo letramento em saúde tendem a ser mais do que três vezes menos aderentes a terapia antirretroviral do que aqueles com letramento adequado (OR=3,3 IC95% 1,3-8,7).

Mesmo pacientes que possuem acesso e compreendem a necessidade do tratamento podem apresentar baixa adesão devido a outros fatores, como é o caso dos pacientes com doenças assintomáticas. Estudos demonstram que é menos provável tais pacientes aderirem ou persistirem com o tratamento se não se detectarem um benefício perceptível a partir da medicação. Pacientes que utilizam

medicamentos para prevenir ou tratar doenças cardíacas, tais como hipertensão e dislipidemia, mostraram comportamento de baixa adesão. Em um estudo<sup>296</sup> com 3.240 pacientes para os quais foi prescrito pela primeira vez para uma medicação anti-hipertensiva, apenas 83% apresentou boa adesão nos primeiros 30 dias e a adesão à sequência destes medicamentos diminuiu ao longo do tempo. Outro estudo<sup>297</sup>, que investigou a adesão à terapia anti-hipertensiva e hipolipemiantes em 4052 idosos, demonstrou que apenas 40,5%, 32,7% e 32,9% dos pacientes eram aderentes a ambos os tratamentos ao final de 3, 6 e 12 meses, respectivamente.

Adicionalmente, esquemas de tratamento que exigem duas ou mais doses diárias estão associados com menor adesão do que aqueles com uma dose diária. Em uma revisão sistemática de 76 estudos, as associações entre regimes de dose e adesão à medicação foram calculadas. A adesão foi a maior para uma dose (79% ± 14%) e decresceu com o aumento do número de doses: duas doses (69% ± 15%), três doses (65% ± 16%) e quatro doses (51% ± 20%).<sup>298 - 300</sup>

Nos estudos de García-Jiménez e colaboradores (2008) das 4.485 intervenções farmacêuticas, 15,6% estavam relacionadas com a falta de adesão que era manifestada com aparecimento de problemas de saúde.<sup>301</sup>

A não adesão do paciente ao tratamento acarreta inúmeras consequências, estando diretamente relacionada à ocorrência de eventos adversos e falha terapêutica, além do desperdício de recursos.<sup>30, 274, 279 - 302</sup> Dessa forma, são necessárias abordagens, educativas e de intervenção, voltadas aos fatores que influenciam a adesão dos pacientes aos tratamentos.

## 2.1.12 Falha terapêutica / Inefetividade terapêutica

Falha Terapêutica (FT) ou Inefetividade terapêutica diz respeito à redução ou falta do efeito esperado do medicamento. Geralmente, a FT é ocasionada devido a não adesão ao tratamento, subdosagem terapêutica, interações medicamentosas, uso de medicamentos vencidos, perda de potência por má armazenagem, preparo, misturas e diluições indevidas, desvios de qualidade do medicamento, alterações farmacocinéticas, tolerância, resistência ao tratamento, variabilidade genética e outros fatores de difícil determinação.<sup>5, 22, 303</sup>

Além de estarem indicados, os medicamentos precisam ser efetivos no alcance das metas estabelecidas. É preciso que o paciente responda bem ao medicamento e que este esteja em sua dose e frequência adequadas ao paciente. Quando o paciente recebe um medicamento apropriadamente indicado, porém que não alcança as metas terapêuticas estipuladas, pode ser que esteja ocorrendo um problema de inefetividade terapêutica.<sup>210</sup>

Um estudo realizado em um departamento de emergência da Espanha demonstrou que 33,17% das visitas foram ocasionadas por resultados negativos associados a medicamentos, sendo a inefetividade o mais frequente (19,8%, IC95%: 17,9–21,6).<sup>119</sup>

Cerca de 32,9% dos pacientes atendidos em farmácias comunitárias e 40,68% dos pacientes internados apresentam problemas de inefetividade da farmacoterapia.<sup>304, 305</sup>

Um estudo avaliando problemas relacionados a medicamentos em crianças hospitalizadas detectou que 77% das crianças apresentaram PRMs, sendo que a maior incidência (45,9%) deveu-se a problemas devido a doses subterapêuticas de alguns medicamentos prescritos, o que pode ocasionar uma inefetividade quantitativa da medicação.<sup>306</sup>

Uma das causas de inefetividade que tem assumido destaque nos últimos anos é a resistência ao tratamento farmacológico. Os exemplos mais importantes ocorrem com os tratamentos antibacterianos, antiparasitários e antivirais.<sup>5, 307, 308, 309,</sup>

<sup>310 - 313</sup> A resistência bacteriana é uma preocupação mundial, sendo um assunto amplamente estudado em todos os gêneros bacterianos. Tal resistência é definida como a capacidade do micro-organismo de interromper um determinado agente antimicrobiano de atuar sobre ele, resultando assim em tratamentos ineficazes, infecções persistentes e a possibilidade de transmitir essa característica a outros micro-organismos.<sup>314</sup> A resistência bacteriana ocorre quando a bactéria adquire genes que permitem a interferência no mecanismo de ação do antibiótico por mutação espontânea de DNA ou por transformação e transferência de plasmídeos. Isto se deve a quatro fatores básicos: prescrição arbitrária de antibióticos; uso abusivo ou inadequado destes fármacos; globalização, facilitando a transmissão de patógenos resistentes de um país a outro, através de viajantes infectados com estas cepas; falta de um sistema global de vigilância epidemiológica da resistência bacteriana aos antibióticos.<sup>315 - 320</sup>

Estudos realizados com amostras de algumas bactérias demonstram que 89% das amostras de *Pseudomonas aeruginosa* são resistentes à quinolonas, 63% das amostras de *Escherichia coli* são resistentes à gentamicina e 55% das amostras de *Staphylococcus aureus* são meticilina resistentes.<sup>321 - 323</sup> Além disso, estima-se que mais de 70% das bactérias encontradas em ambientes hospitalares nos Estados Unidos sejam resistentes a pelo menos um antibiótico.<sup>321</sup> As principais consequências da resistência bacteriana incluem o aumento dos custos e do tempo de tratamento, aumento dos riscos advindos do tratamento, aumento da frequência e da gravidade das infecções e o aumento da taxa de morbimortalidade associada a este tipo de infecção.<sup>318, 324 - 326</sup>

Em vista disto, a Coordenação do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (CSGPC) publicou, no Diário Oficial da União, a Resolução-RDC nº 44, de 26 de outubro de 2010, que dispõe sobre o controle no Brasil de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação.<sup>327</sup>

## 2.2 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A otimização e a segurança da farmacoterapia são fundamentais para a melhoria da saúde pública em todo o mundo e para avaliar o efeito global de intervenções médicas, os efeitos adversos devem ser vistos com rigor semelhante aos efeitos terapêuticos benéficos.<sup>328 - 330</sup>

Aliado a isso, a demanda por qualidade máxima do cuidado em saúde, combinada com a necessidade de uso racional de recursos, tem contribuído para aumentar a pressão sobre os profissionais da área no sentido de assegurar a implantação de uma prática baseada em evidências científicas.<sup>331</sup>

As evidências científicas são classificadas em níveis hierárquicos (Figura 1), sendo as de maior credibilidade aquelas advindas de meta-análises de revisões sistemáticas que sintetizam rigorosamente todas as pesquisas relacionadas com uma questão específica, que pode ser sobre causa, diagnóstico, prognóstico de um problema de saúde, eficácia ou segurança de uma intervenção.<sup>332 - 335</sup>



**Figura 1 – Níveis hierárquicos das evidências científicas.**

FONTE: Oxford, 2009<sup>336</sup>

A saúde baseada em evidências é aceita como o padrão ouro dos cuidados em saúde, visto que contribui para a análise dos benefícios, riscos e problemas encontrados na atenção à saúde e possibilita a elaboração de ações para a melhoria da qualidade da assistência oferecida. Ao conduzir suas ações embasadas nas melhores evidências disponíveis, o profissional sanitário poderá atuar de forma a minimizar as possibilidades de ocorrência de resultados indesejáveis, associado a um menor desperdício de recursos.<sup>335, 337 - 339</sup>

## 2.2.1 Revisão sistemática e meta-análise

A revisão sistemática é um estudo secundário que visa identificar resultados de estudos de alta qualidade metodológica que tratem de uma questão em particular, por meio de estratégia previamente definida, transparente e reproduzível, minimizando ao máximo a ocorrência de erros aleatórios e sistemáticos<sup>340</sup>.

A revisão sistemática difere da revisão tradicional, uma vez que busca superar possíveis vieses em todas as etapas, seguindo um método rigoroso de

busca e seleção de estudos; avaliação da relevância, qualidade metodológica e validade das pesquisas encontradas; coleta, síntese e interpretação dos dados oriundos das fontes primárias<sup>58, 175, 341 - 343</sup>.

A proposta da sistematização é reduzir vieses presentes tanto na seleção dos artigos, os quais são classificados em vieses de publicação, idioma, citação e publicação múltipla, como aqueles detectados por meio da análise crítica de cada um deles<sup>344, 345</sup>. Quando presentes, estes vieses levam a resultados incorretos, superestimando ou subestimando a medida do efeito avaliado<sup>346</sup>.

Para a obtenção de uma revisão sistemática satisfatória, deve ser realizada a busca mais abrangente possível dos estudos, os quais serão incluídos após sua qualidade ser rigorosamente avaliada. Posteriormente, deve ser analisada a possibilidade dos resultados dos estudos serem combinados estatisticamente<sup>347</sup>.

Além de ser empregada para responder questões relativas a intervenções terapêuticas, testes diagnósticos, fatores prognósticos e epidemiológicos, a revisão sistemática pode ser útil para explicar resultados controversos de estudos individuais que procuram responder a uma mesma questão, além de contribuir para diagnosticar os problemas ocasionados por uma terapêutica, determinar terapêuticas que devem ser implantadas, auxiliar na elaboração de diretrizes clínicas, contribuir para o planejamento de pesquisas clínicas e promover a atualização dos profissionais de saúde<sup>57, 58, 337, 342, 348</sup>.

O desenvolvimento de uma revisão sistemática deve seguir um protocolo detalhado, cujas etapas são apresentadas no Quadro 2, de acordo com a declaração PRISMA<sup>349, 350</sup> e Colaboração Cochrane<sup>58</sup>.

<b>Etapas de uma revisão sistemática</b>	
1. Critérios de elegibilidade	Definir os critérios de inclusão: características do estudo (população, condição de interesse ou problema, intervenções, desfechos a serem avaliados) e as características da revisão (período e idioma das publicações).
2. Fontes de informação	Os estudos deverão ser buscados em diferentes bases de dados eletrônicas, devendo ser realizadas também pesquisas manuais em revistas não indexadas e anais de congressos e verificação das referências bibliográficas dos estudos relevantes.
3. Busca	Para cada base de dados, deverá ser detalhada a estratégia de busca utilizada.
4. Seleção dos estudos	Indicar o processo de seleção de estudos (ou seja, a elegibilidade de triagem, estudos incluídos na revisão sistemática e, se for o caso, incluídos na meta-análise). Estudos que não atendam aos critérios de validade interna deverão ser citados, explicando-se a razão da sua exclusão.

5. Processo de coleta dos dados	Devem ser coletadas todas as variáveis de interesse, como as características do método, dos participantes, das intervenções e desfechos.
6. Qualidade metodológica e risco de viés	Avaliação crítica dos estudos selecionados quanto à sua qualidade metodológica e probabilidade da existência de vieses em seus resultados.
7. Síntese dos resultados	Análise descritiva e quantitativa (meta-análise), quando for possível a integração dos dados, incluindo análises de consistência e robustez dos resultados.
8. Aperfeiçoamento e atualização	Depois de publicada, a revisão sistemática passa por um processo de avaliação no qual receberá críticas e sugestões que devem ser incorporadas às edições subsequentes. Além disso, deve ser atualizada periodicamente.

**Quadro 2.** Etapas de uma revisão sistemática.

Fonte: Declaração Prisma <sup>349, 350</sup> e Colaboração Cochrane <sup>58</sup>

Convém destacar que as evidências resultantes da revisão sistemática, quando utilizadas, devem ser apropriadamente adaptadas às circunstâncias locais e às condições reais dos pacientes assistidos, devendo ainda ser consideradas as suas preferências. <sup>57, 337</sup>

A meta-análise é o método estatístico que integra os resultados de dois ou mais estudos primários incluídos em uma revisão sistemática, aumentando o seu poder estatístico, produzindo uma estimativa meta-analítica única e mais precisa da magnitude dos efeitos. <sup>340, 342, 351</sup> Além de possuir uma validade externa superior à apresentada pelos estudos individuais, uma vez que engloba diferentes grupos populacionais, o desenvolvimento de uma meta-análise acarreta menos custos, tempo e menores problemas logísticos quando comparada à execução de novas pesquisas. <sup>352</sup>

A técnica de meta-análise utiliza com maior frequência dados de ensaios clínicos randomizados e controlados, os quais possuem um desenho metodológico que fornece forte evidência de eficácia em relação a uma intervenção. <sup>353, 354</sup> No entanto, as evidências sobre eventos adversos relatados pelos ensaios clínicos são insuficientes em alguns pontos <sup>355, 356</sup> visto que só são capazes de identificar os eventos adversos mais frequentes e comuns que ocorreram durante o ensaio clínico. <sup>357</sup> Além disso, dado o tamanho relativamente pequeno da amostra, a sua duração média e a homogeneidade da população estudada, ensaios clínicos randomizados possuem menor probabilidade de detectar eventos adversos raros ou de longo prazo. <sup>6, 354, 358</sup>

Nesse contexto, os dados de estudos observacionais são úteis para avaliar a segurança de uma intervenção.<sup>359</sup> Em algumas situações, a melhor evidência sobre a segurança de populações sub-representadas em ensaios clínicos, como as populações sem comorbidades, é fornecida a partir de estudos observacionais.<sup>357, 360</sup> Os desenhos observacionais oferecem a vantagem de uma observação naturalística, incluem uma ampla representação da população em risco e podem refletir melhor a natureza e a frequência de eventos adversos experimentados por pacientes na prática clínica, especialmente eventos adversos raros ou tardios.<sup>6, 361</sup>

### 2.3 ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Os estudos observacionais permitem que a natureza determine o seu curso: o investigador mede, mas não intervém. Esses estudos podem ser descritivos, limitando-se a descrever a ocorrência de uma doença em uma população, e analíticos, abordando com mais profundidade as relações entre o estado de saúde e as outras variáveis.<sup>362</sup>

Os estudos observacionais descritivos têm por objetivo descrever a ocorrência de um determinado desfecho. Eles podem ser de dois tipos: a) relato de caso e b) série de casos. Apesar de fornecerem uma evidência de baixa qualidade pelo pequeno número de eventos, eles são importantes visto que possibilitam o desenvolvimento de hipóteses para investigações futuras.<sup>362, 363</sup>

Estudos analíticos são aqueles delineados para examinar a existência de associação entre uma exposição e uma doença ou condição relacionada à saúde. Os principais delineamentos de estudos analíticos são: a) coorte; b) transversal ou seccional; c) caso-controle ou caso-referência; e d) ecológico. Nos estudos ecológicos, tanto a exposição quanto a ocorrência da doença são determinadas para grupos de indivíduos. Nos demais delineamentos, tanto a exposição quanto a ocorrência da doença ou evento de interesse são determinados para o indivíduo, permitindo inferências de associações nesse nível. As principais diferenças entre os estudos transversais, caso-controle e de coorte residem na forma de seleção de participantes para o estudo e na capacidade de mensuração da exposição no passado.<sup>363, 364</sup>

O estudo coorte é um tipo de estudo em que um grupo de pessoas com alguma característica em comum (por ex., exposição a um fator de risco) é acompanhado ao longo de um período de tempo para se observar a ocorrência de um desfecho. Sendo a dimensão tempo a base do estudo de coorte, torna-se possível determinar a incidência de doenças. No início do acompanhamento do estudo de coorte, os participantes devem estar livres da doença ou do desfecho sob estudo, segundo os critérios empíricos usados para medir a doença. O princípio lógico do estudo de coorte é a identificação de pessoas sadias, a classificação das mesmas em expostas e não expostas ao fator de risco de interesse e o acompanhamento destes dois grupos por um período de tempo suficientemente longo para que haja o aparecimento da doença. A análise do estudo será a comparação da incidência da doença em estudo entre os indivíduos expostos e entre os não expostos. Esse tipo de coorte é a coorte prospectiva. A coorte histórica ou retrospectiva é quando a exposição é medida por meio de informações colhidas do passado e o desfecho é medido daquele momento em diante.<sup>365, 366</sup>

Nos estudos transversais, a situação de um indivíduo em relação à determinada exposição e efeito são medidos em um único ponto no tempo ou no decorrer de um curto intervalo de tempo. Esses estudos, quando efetuados em população bem definida, permitem a obtenção de medidas de prevalência. Uma das desvantagens apresentadas por esse tipo de estudo está relacionada ao fato de que a exposição e o efeito são mensurados simultaneamente, o que torna difícil a identificação do momento da exposição, ou seja, se esta precede o aparecimento do desfecho ou se a presença do desfecho altera o grau de exposição a determinado fator. No entanto, para fatores que permanecem inalterados no tempo, como sexo, raça e grupo sanguíneo, os estudos transversais podem oferecer evidência válida de uma associação estatística. Quando o objetivo da pesquisa é a identificação de aspectos relativos à etiologia da doença, os estudos transversais são particularmente indicados para investigar fatores de risco de doenças de início lento e de evolução longa, nos quais o diagnóstico geralmente é feito num estágio mais avançado da doença.<sup>365, 366</sup>

Nos estudos ecológicos, a unidade de observação é um grupo de pessoas e não o indivíduo. O princípio do estudo é o de que, nas populações onde a exposição é mais frequente, a incidência de determinados desfechos são maiores. A análise de correlação mostrará a associação entre o fator de risco e o desfecho (relação de

causa e efeito). Os estudos ecológicos são conhecidos como estudos de correlação.  
365, 366

O estudo de casos e controles parte do desfecho (do efeito ou da doença) para chegar à exposição. O grupo, tanto de casos quanto de controles, não precisa ser necessariamente representativo da população em geral. Os casos podem ser um subgrupo de pessoas, desde que atendam aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos pelo pesquisador. Os controles devem representar a população de onde se originaram os casos e não a população geral. Os estudos de caso-controle têm como vantagens o fato de que são estatisticamente eficientes, permitem testar hipóteses, podem ser rápidos e baratos, estudam doenças raras e comuns e, se forem de base populacional, permitem descrever a incidência e características da doença. A lógica do estudo de caso-controle estabelece se o fator de risco causa a doença em estudo.<sup>365, 366</sup>

### 3 MÉTODOS

O delineamento da pesquisa foi realizado baseando-se nas recomendações para revisões sistemáticas e meta-análises da declaração PRISMA<sup>349, 350</sup> e da Colaboração Cochrane<sup>58</sup>.

A pesquisa foi dividida em duas partes: 1) Revisão das revisões sistemáticas de estudos observacionais publicadas sobre morbimortalidade relacionada a medicamentos; 2) Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais avaliando a prevalência, as causas e as características da morbimortalidade relacionada a medicamentos e os fatores de risco populacionais que condicionam o seu surgimento.

#### 3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS EXISTENTES

Inicialmente foi realizada uma revisão sistemática de revisões sistemáticas de estudos observacionais que analisassem a morbimortalidade relacionada a medicamentos a fim de avaliar os estudos secundários que já existem atualmente sobre o assunto na literatura científica.

##### 3.1.1 Critérios de elegibilidade

Foram incluídas revisões sistemáticas de estudos observacionais, publicadas até agosto de 2012, nos idiomas inglês, português, espanhol, francês e italiano, avaliando a ocorrência de danos ocasionados por medicamentos, sob os conceitos de eventos adversos a medicamentos (EAM), problemas relacionados a medicamentos (PRM) e resultados negativos associados a medicamentos (RNM), e os componentes considerados como parte de suas definições, incluindo: reação adversa a medicamentos (RAM), overdose/intoxicações não intencionais por medicamentos (OV), erros de medicação (EM), interações medicamentosas (IM),

medicamentos inapropriados (MI), medicamentos desnecessários (MD), omissão de tratamento (OT), redução abrupta de dose/interrupção do tratamento (RD), não adesão ao tratamento (NA) e falha terapêutica/inefetividade (FT).

Foi considerado dano ocasionado por medicamento qualquer injúria, decorrente do uso de medicamentos ou da falta de uso de medicamentos clinicamente necessários, que resulte no surgimento de um novo problema de saúde no paciente ou no agravamento de um problema de saúde já existente<sup>42</sup>.

Foram excluídas publicações em anais de eventos científicos, revisões sobre medicamentos, eventos adversos ou condições de saúde específicos, revisões incluindo estudos experimentais, revisões avaliando risco sem a ocorrência de dano ou revisões sobre dano intencional (overdose intencional).

### 3.1.2 Localização dos estudos

A busca foi conduzida nas bases de dados Pubmed, Cochrane, Lilacs, Scielo, Embase, IPA (*International Pharmaceutical Abstracts*), *Science Direct*, Scopus e *Web of Science*. Adicionalmente, foi realizada busca manual por meio da análise das referências dos artigos incluídos.

Na busca dos estudos foram utilizados os seguintes descritores: *systematic review*, *meta-analysis*, *metanalysis*, *metanalisis*, *meta-analise*, *metanalise*, *systematic literature review*, *evidence based*, *evidence synthesis*, *adverse events*, *drug events*, *adverse effects*, *drug effects*, *adverse reactions*, *drug reactions*, *side effect*, *iatrogenic*, *medication risk*, *drug safety*, *medication safety*, *pharmacovigilance*, *medication errors*, *inappropriate prescribing*, *inappropriate medications*, *inappropriate drug*, *treatment failure*, *therapeutic failure*, *therapy failure*, *ineffective prescribing*, *ineffective treatment*, *ineffective therapeutic*, *ineffective therapy*, *ineffectiveness*, *underprescribing*, *overprescribing*, *under prescribing*, *over prescribing*, *under prescription*, *over prescription*, *underdosing*, *non adherence*, *non compliance*, *poor adherence*, *poor compliance*, *tolerability*, *intoxication*, *poisoning*, *overdose*, *drug interactions*, *medication problems*, *drug problems*, *therapeutic problems*, *treatment problems*, *drug induced*, *drug related*, *therapy related*, *medication related*, *medicine related*. Os descritores foram adaptados para cada base de dados e combinados por

meio de operadores booleanos (OR, AND e NOT). As estratégias de busca desenvolvidas para cada base de dados encontram-se no Apêndice 1.

### 3.1.3 Seleção dos estudos

Dois revisores independentes procederam com o processo de seleção dos estudos, analisando títulos, resumos e, posteriormente, artigos na íntegra, para os critérios de elegibilidade estabelecidos. Os estudos foram incluídos por consenso entre os dois revisores, com a participação de um terceiro revisor nos casos necessários.

### 3.1.4 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi realizada por meio do instrumento AMSTAR<sup>367</sup>, que considera os seguintes itens: realização de um projeto; duplicata na realização da seleção dos estudos e extração dos dados; abrangência da pesquisa bibliográfica; análise do estado de publicação nos critérios de inclusão; fornecimento de uma lista de estudos incluídos e excluídos; fornecimento das características dos estudos incluídos; avaliação e documentação da qualidade científica dos estudos incluídos; uso da qualidade científica dos estudos incluídos na formulação das conclusões; adequabilidade dos métodos utilizados para combinar os achados dos estudos; avaliação da probabilidade de viés da publicação; e inclusão do conflito de interesse.

A pontuação total do AMSTAR foi obtida pela soma de um ponto para cada resposta “sim”. Qualquer outra resposta não foi pontuada. A pontuação obtida por esse instrumento varia de 0 (zero) a 11. A qualidade é considerada baixa quando a pontuação obtida é inferior a 4, moderada quando está entre 5 e 7 e alta quando é superior a 8.

### 3.1.5 Coleta e Síntese dos dados

Os dados foram extraídos em tabelas e formulários pré-elaborados. Foram coletadas as características de cada revisão sistemática, os desfechos avaliados, o número e o tipo de estudos incluídos, a faixa etária dos pacientes envolvidos e os resultados encontrados. Em seguida, os dados foram analisados de forma descritiva.

## 3.2 REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Foi realizada uma revisão sistemática com meta-análises de estudos observacionais para reunir dados que evidenciem a prevalência, as causas e as características da morbimortalidade relacionada a medicamentos e os fatores de risco que condicionam o seu surgimento.

### 3.2.1 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos observacionais, publicados até agosto de 2012, nos idiomas inglês, português, espanhol, francês e italiano, avaliando a ocorrência de danos ocasionados por medicamentos, sob os conceitos de eventos adversos a medicamentos (EAM), problemas relacionados a medicamentos (PRM) e resultados negativos associados a medicamentos (RNM), e os componentes considerados como parte de suas definições, incluindo: reação adversa a medicamentos (RAM), overdose/intoxicações não intencionais por medicamentos (OV), erros de medicação (EM), interações medicamentosas (IM), medicamentos inapropriados (MI), medicamentos desnecessários (MD), omissão de tratamento (OT), redução abrupta de dose/interrupção do tratamento (RD), não adesão ao tratamento (NA) e falha terapêutica/inefetividade (FT).

Foi considerado dano ocasionado por medicamento qualquer injúria, decorrente do uso de medicamentos ou da falta de uso de medicamentos

clínicamente necessários, que resulte no surgimento de um novo problema de saúde no paciente ou no agravamento de um problema de saúde já existente<sup>42</sup>.

Foram excluídos estudos sobre medicamentos específicos, eventos adversos ou condições de saúde específicos, estudos sobre avaliação de risco sem a ocorrência de dano ou sobre dano intencional (overdose intencional), estudos de comparação de métodos de detecção, estudos comparativos pré e pós-implantação de um sistema ou serviço e publicações em anais de eventos científicos.

### 3.2.2 Localização dos estudos

A busca foi conduzida nas bases de dados Pubmed, Lilacs, Scielo, Embase, IPA (*International Pharmaceutical Abstracts*), *Science Direct*, Scopus e *Web of Science*. Adicionalmente, foi realizada a busca manual por meio da análise das referências dos artigos incluídos.

Para localização dos estudos, foram utilizados os seguintes descritores gerais: *case-control*, *case-comparison*, *case-compeer*, *case-referent*, *case-base*, *retrospective*, *cohort*, *concurrent*, *longitudinal*, *cross-sectional*, *cross sectional*, *transversal*, *observational*, *prevalence*, *incidence*, *adverse events*, *drug events*, *adverse effects*, *drug effects*, *adverse reactions*, *drug reactions*, *side effect*, *iatrogenic*, *medication risk*, *drug safety*, *medication safety*, *pharmacovigilance*, *medication errors*, *inappropriate prescribing*, *inappropriate medications*, *inappropriate drug*, *treatment failure*, *therapeutic failure*, *therapy failure*, *ineffective prescribing*, *ineffective treatment*, *ineffective therapeutic*, *ineffective therapy*, *ineffectiveness*, *underprescribing*, *overprescribing*, *under prescribing*, *over prescribing*, *under prescription*, *over prescription*, *underdosing*, *non adherence*, *non compliance*, *poor adherence*, *poor compliance*, *tolerability*, *intoxication*, *poisoning*, *overdose*, *drug interactions*, *medication problems*, *drug problems*, *therapeutic problems*, *treatment problems*, *drug induced*, *drug related*, *therapy related*, *medication related*, *medicine related*. Os descritores foram adaptados para cada base de dados e combinados por meio de operadores booleanos (OR, AND e NOT). As estratégias de busca desenvolvidas para cada base de dados encontram-se no Apêndice 3.

### 3.2.3 Seleção dos estudos

Dois revisores independentes procederam com o processo de seleção dos estudos, analisando títulos, resumos e, posteriormente, artigos na íntegra, para os critérios de elegibilidade estabelecidos. Os estudos foram incluídos por consenso entre os dois revisores, com a participação de um terceiro revisor nos casos necessários.

Os estudos incluídos foram classificados em quatro tipos: coorte, transversal, caso-controle aninhado e caso-controle. Esta classificação foi realizada baseando-se no que foi determinado pelos autores dos estudos. Nos casos em que os autores não determinaram o tipo de estudo, classificou-se de acordo com o descrito na literatura<sup>362, 363, 364, 365, 366</sup>.

### 3.2.4 Avaliação da qualidade metodológica

A análise da qualidade dos estudos incluídos foi realizada no intuito de avaliar a qualidade metodológica e todas as possíveis fontes de vieses que poderiam comprometer a qualidade do estudo em análise. Para tanto, foi utilizado o instrumento *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS), o qual avalia a qualidade dos estudos coorte e caso-controle.<sup>368</sup>

Na avaliação de qualidade dos estudos coorte foram analisadas as seguintes variáveis: seleção (representatividade da coorte exposta, seleção da coorte não exposta, apuração da exposição, demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início), comparabilidade (comparabilidade de coortes no início do desenho do estudo ou na análise) e desfechos (avaliação dos resultados, tempo de acompanhamento; adequação de acompanhamento).

Na avaliação de qualidade dos estudos caso-controle foram analisadas as seguintes variáveis: seleção (definição de caso; representatividade dos casos; seleção dos controles; definição de controle), comparabilidade (comparabilidade dos casos e controles no início do desenho do estudo ou na análise) e exposição (apuração da exposição e taxa de não resposta).

### 3.2.5 Coleta dos dados

Os dados de cada estudo incluído foram extraídos por meio de formulário pré-elaborado que incluiu variáveis correspondentes às características do estudo (desenho do estudo, desfecho avaliado, local de realização, forma e período de coleta dos dados e número de pacientes envolvidos) e variáveis referentes aos pacientes (média de idade  $\pm$  desvio padrão, faixa etária e gênero). Foram extraídos, ainda, a prevalência dos danos relacionados a medicamentos na população em estudo, suas consequências (hospitalizações e mortes), gravidade, evitabilidade, grupos farmacológicos envolvidos e os fatores de risco populacionais que condicionam seu surgimento. Adicionalmente, extraíram-se as definições de EAM, PRM e RNM adotadas pelos autores e os componentes considerados como parte da definição, incluindo: RAM, OV, EM, IM, MI, MD, OT, RD, NA e FT. O objetivo dessa abordagem foi identificar, além da prevalência dos danos causados por medicamentos, a prevalência dos componentes considerados por definição pelos autores dos estudos incluídos. Os resultados de prevalência foram obtidos dos estudos transversais e os demais dados foram obtidos de todos os tipos de estudos (transversais, coorte, caso-controle aninhado e caso-controle).

### 3.2.6 Síntese dos dados

Realizou-se análise qualitativa (descritiva) e quantitativa (meta-análise) dos dados. Os resultados de prevalência de morbimortalidade relacionada a medicamentos foram meta-analisados por meio do programa estatístico CMA (*Comprehensive meta-analysis*, disponível em: <http://www.meta-analysis.com/>) usando-se a transformação logit para ajuste da normalidade. A taxa de eventos e o intervalo de confiança de 95% foram utilizadas como medidas de efeito, o inverso da variância foi o método estatístico selecionado e o modelo de efeitos randômicos foi o modelo estatístico utilizado. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada utilizando-se o método estatístico  $I^2$  e o valor de  $p$  do teste Q. Essa análise estima o

percentual de variação na estimativa do efeito devido à heterogeneidade, sendo considerada alta heterogeneidade quando os valores de  $I^2$  forem superiores a 50%. Nestes casos, modelo de efeitos randômicos com os métodos de DerSimonian e Laird foram utilizados. Meta-análises por subgrupos foram realizadas, quando possível, a fim de tentar reduzir as fontes de heterogeneidade esperada entre as estimativas de prevalência. Os estudos foram agrupados por subgrupos populacionais (idosos, adultos e idosos, adolescentes, crianças e população sem restrição de faixa etária), pontos de atenção à saúde (hospitais, instituições de longa permanência, serviços de emergência, atenção primária à saúde e comunidade), formas de coleta dos dados (pesquisa em base de dados, revisão de prontuários, observação direta, entrevistas, notificações e laudos de autópsias) e tipos de danos relacionados a medicamentos (EAM, PRM, RNM, RAM, OV, EM, IM, MI, MD, OT, RD, NA e FT).

A gravidade e evitabilidade dos danos relacionados a medicamentos foram avaliadas por meio da média ponderada e intervalo de confiança de 95% dos dados encontrados nos estudos, utilizando-se o programa *GraphPad Prism*, versão 5. Foi calculada ainda a média ponderada da porcentagem de danos relacionados a medicamentos conforme o grupo farmacológico envolvido, de acordo com a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*).

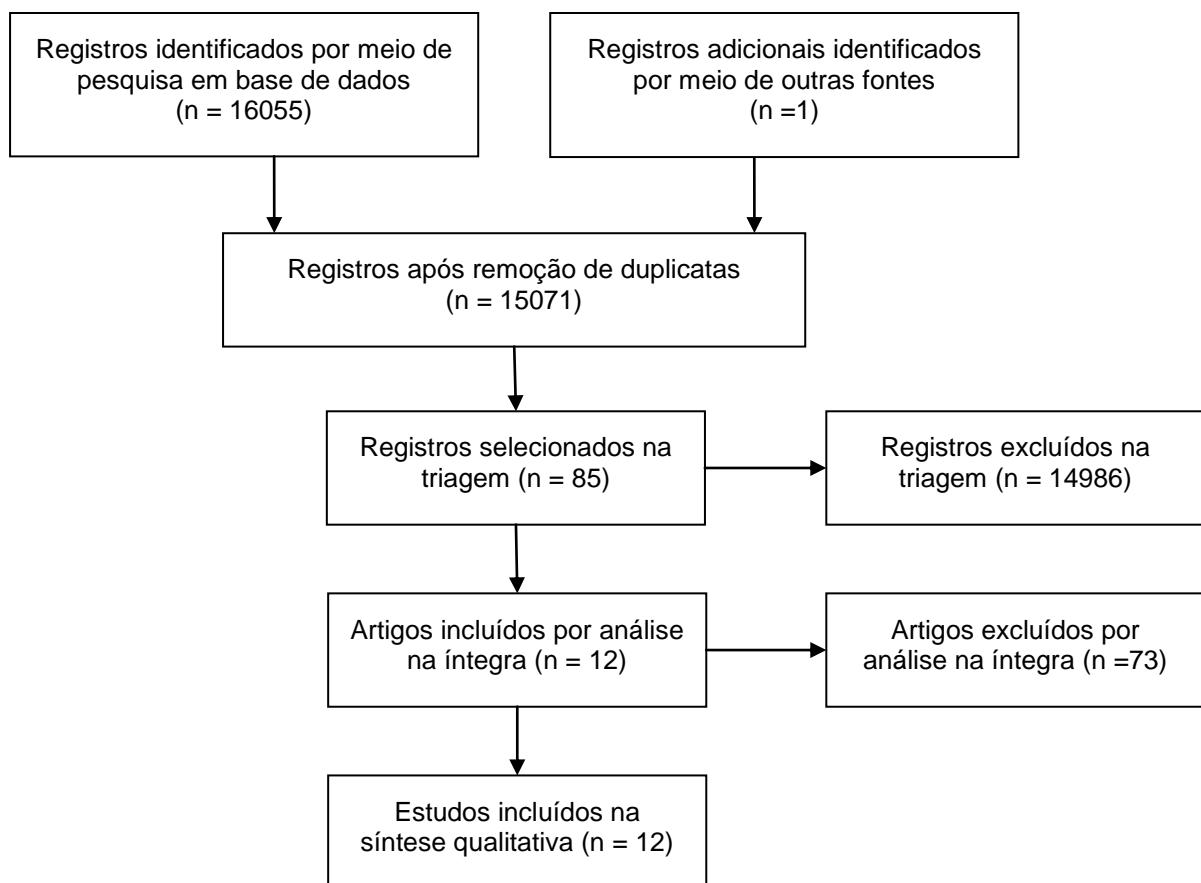
Os fatores de risco populacionais foram apresentados de forma descritiva, agrupando-se os estudos com resultados estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ) para a associação entre os fatores de risco e a ocorrência dos diferentes tipos de danos ocasionados por medicamentos.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS EXISTENTES

#### 4.1.1 Processo de seleção dos estudos

Foram identificados inicialmente 16055 registros nas bases de dados. A Figura 2 representa o processo de seleção dos estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídas 12 revisões sistemáticas de estudos observacionais avaliando a morbimortalidade relacionada a medicamentos. As referências das revisões sistemáticas incluídas são apresentadas no Apêndice 2.



**Figura 2.** Processo de seleção das revisões sistemáticas de estudos observacionais sobre morbimortalidade relacionada a medicamentos.

#### 4.1.2 Características dos estudos incluídos e síntese dos resultados

Das revisões sistemáticas incluídas, 2 avaliaram eventos adversos (EA) em seu conceito mais amplo, 1 avaliou EAM, 1 avaliou hospitalizações devido à EAM, 1 avaliou EAM evitáveis, 6 avaliaram RAM e 1 avaliou RAM evitáveis.

Nove revisões sistemáticas avaliaram dados de pacientes (sem restrição de faixa etária) hospitalizados, uma avaliou dados de crianças ambulatoriais e hospitalizadas, uma avaliou dados de crianças na comunidade e em hospitais e uma avaliou dados de adultos e idosos em serviços de emergência e hospitais.

A qualidade das revisões sistemáticas variou de moderada a alta, de acordo com o instrumento de avaliação de qualidade AMSTAR.

O número de estudos incluídos nas revisões sistemáticas variou de 9 a 102, com uma média de 32 estudos por revisão sistemática. As características e os resultados das revisões sistemáticas incluídas são descritas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Características das revisões sistemáticas de estudos observacionais avaliando a morbimortalidade relacionada a medicamentos.

Estudo	Tipo de dano avaliado	Número de estudos	Características dos estudos incluídos	Faixa etária dos pacientes	Ponto(s) de atenção à saúde	Meta-análise	Principais resultados
Mendes-2005	EA (entre eles EAM)	9	Observacionais retrospectivos publicados até 2004	Sem restrição	Hospital	Não	EAM variou de 12,3 a 23,6%.
Vlaye-2012	EA (entre eles EAM)	27	Observacionais publicados até 2010	Sem restrição	Hospital (UTI)	Não	EA H: 1,1% a 37,2%; EA P: 17,0% a 76,5%; EA F: 0% a 58,0%.
Cano-2009	EAM	29	Observacionais publicados entre 2000 e 2009	Sem restrição	Hospital	Não	A proporção de pacientes com EAM variou de 1,6% a 41,4% dos pacientes internados e as taxas variaram de 1,7-51,8 eventos/100 admissões.
Atiqi-2009	EAM H	20	Observacionais prospectivos publicados entre 1998 e 2008	Sem restrição	Hospital	Sim	EAH H = 5,4% (IC 95%: 5,0 – 8,0); EAM H em idosos: 4,8% (3,4-5,2); EAM H em não idosos: 3,5% (3,1-3,9)
Kanjanarat-2003	EAM E	10	Observacionais publicados entre 1994 e 2001	Sem restrição	Hospital	Apenas mediana e IC95%	EAM E: 1,8% (IC 95%: 1,3-7,8%)
Canas-2007	RAM	12	Observacionais publicados entre 1985 e 2006	Sem restrição	Hospital	Sim	Prevalência de RAM: 13% (IC 95%: 9,6-14,3); RAM G: 12% (8,7-15) e RAM F: 0,1% (0-0,3); RAM H: 5,1% (2,3-7,9).
Lazarou-1998	RAM	39	Observacionais prospectivos, realizados no EUA, publicados entre 1966 e 1996	Sem restrição	Hospital	Sim	Incidência total de RAM: 15,1% (IC 95%: 12,0-18,1); RAM G: 6,7% (5,2-8,2); RAM F: 0,32% (0,23-0,41) Incidência durante a hospitalização: RAM: 10,9% (7,9%-13,9%); RAM G: 2,1% (1,9-2,3) e RAM F: 0,19% (0,13-0,26) Incidência causando hospitalização: RAM G: 4,7% (3,1-6,2) e RAM F: 0,13% (0,04-0,21).

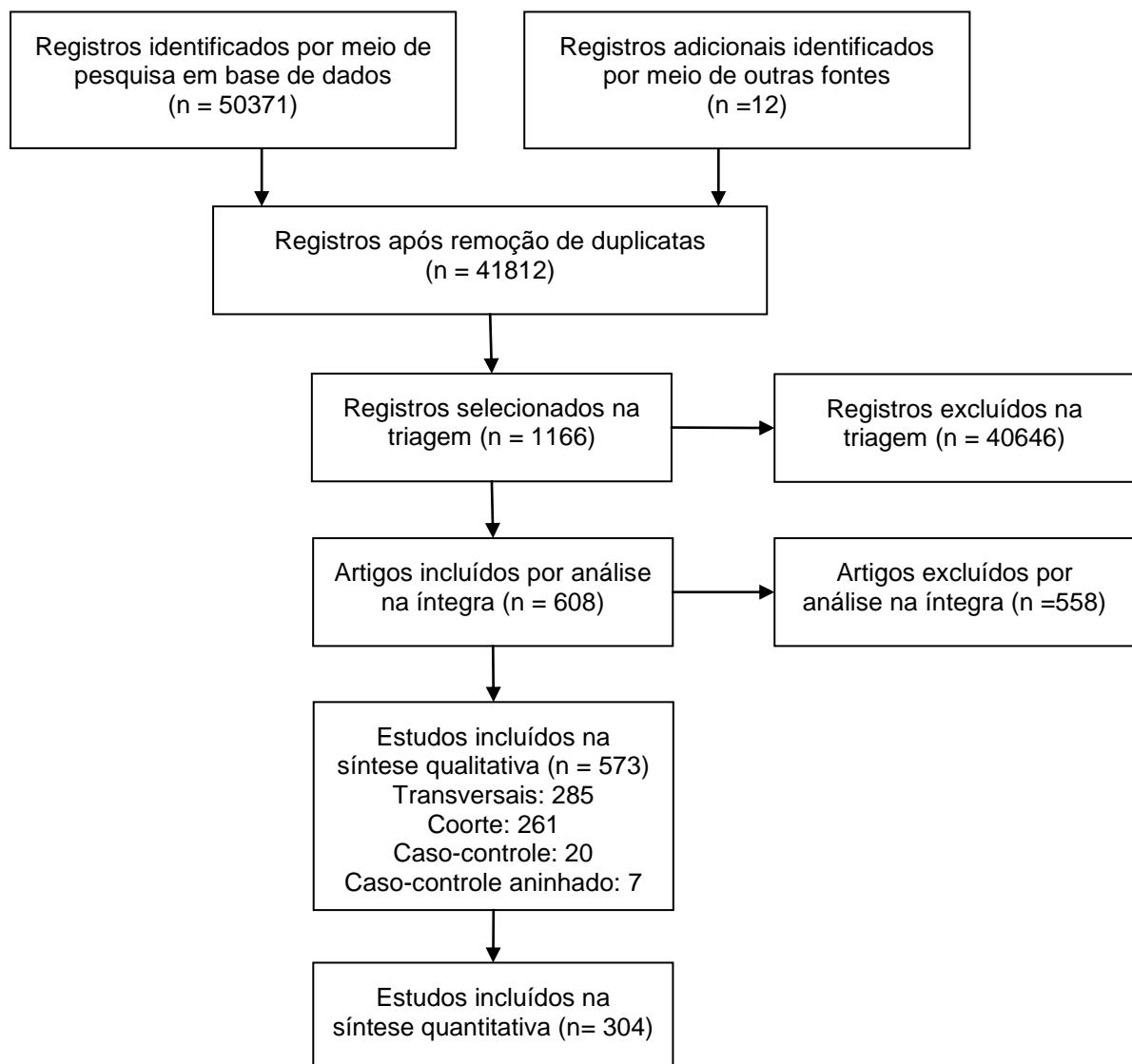
Estudo	Tipo de dano avaliado	Número de estudos	Características dos estudos incluídos	Faixa etária dos pacientes	Ponto(s) de atenção à saúde	Meta-análise	Principais resultados
Miguel-2012	RAM	22	Observacionais prospectivos publicados até 2010	Sem restrição	Hospital	Sim	Incidência acumulada de RAM: 16,88% (IC 95%: 13,56-20,21%) Faz também análise por subgrupos de país/continentes do estudo, método de detecção, tipo de departamento médico, tipo de hospital, risco de viés, faixa etária, definição de RAM e duração do estudo.
Wiffen-2002	RAM	69	Observacionais publicados entre 1966 e 1999.	Sem restrição	Hospital	Sim	RAM todos: 6,7% (IC95% 6,6-6,8) / RAM H: 3,1% América do Norte: 4,6% (IC 95% 4,5 - 4,7) / Inglaterra: 7,5% (7,2 - 7,8) / Europa: 14,1% (13,8 - 14,3) Geriatria: 20% (19 - 21) / Pediatria: 3,1% (1,9 - 4,3) / Medicina geral: 2,9% (2,8 - 3,0)
Santos-2004	RAM	20	Observacionais coortes prospectivos publicados entre 1966 e 2003	Crianças	Hospital e ambulatório	Não	Incidência acumulada de RAM variou de 0,75% a 11,1% em ambulatório, de 0,6 a 4,3% como causa de internação hospitalar e de 4,4% a 18,1% entre crianças hospitalizadas.
Smyth-2012	RAM	102	Observacionais coortes retrospectivos e prospectivos publicados até 2010.	Crianças	Hospital e comunidade	Sim	Incidência de RAM causando internação hospitalar variou de 0,4% a 10,3% de todas as crianças (estimativa combinada de 2,9% (2,6%, 3,1%)) e de 0,6% para 16,8% de todas as crianças expostas a um medicamento durante a internação.
Hakkarainen -2012	RAM E	22	Observacionais publicados até 2010	Adultos e idosos	Serviços de emergência e hospitais	Sim	Prevalência de RAM E ( <i>outpatients</i> ) = 2,0% (IC 95%: 1,2–3,2%) Prevalência de RAM E ( <i>inpatients</i> ) = 1,6% (IC 95%: 0,1–51%)

EA: eventos adversos; EAM: eventos adversos a medicamentos; EAM H: hospitalização devido a EAM; EAM E: eventos adversos evitáveis; RAM: reações adversas a medicamento; RAM G: reações adversas graves; RAM F: reações adversas fatais; RAM E: reações adversas evitáveis.

## 4.2 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

### 4.2.1 Processo de seleção dos estudos

Foram identificados inicialmente 50371 registros nas bases de dados. A Figura 3 representa o processo de seleção dos estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos 608 artigos, correspondentes a 573 estudos (285 transversais, 261 coortes, 20 caso-controle e 7 caso-controle aninhado).



**Figura 3.** Processo de seleção dos estudos observacionais avaliando morbimortalidade relacionada a medicamentos.

Os estudos excluídos e os motivos de exclusão são apresentados no Apêndice 7 e suas referências no Apêndice 8.

#### 4.2.2 Características dos estudos incluídos

Os estudos incluídos totalizaram uma população de 839.134.355 pacientes, sendo 46,3% do gênero masculino. No que diz respeito à faixa etária, 99 estudos incluíram idosos (> 60 anos), 149 adultos e idosos, 4 adolescentes, 102 crianças e 219 não restringiram população por faixa etária. Dos estudos incluídos, 289 forneceram a média de idade dos pacientes envolvidos, totalizando uma população de 103.096.451 pacientes, com média ponderada de idade de  $55,1 \pm 5,72$  anos. As características dos estudos incluídos e suas referências são apresentadas nos Apêndices 4 e 5, respectivamente.

Duzentos e oitenta e dois estudos foram realizados em hospitais, 27 em unidades de terapia intensiva, 99 em serviços de urgência e emergência, 13 em instituições de longa permanência, 78 em bases de dados e 74 na atenção primária à saúde/comunidade (incluindo ambulatórios, farmácias comunitárias, domicílios e outros serviços de atenção primária).

No que se refere ao país de realização dos estudos, a maioria dos estudos foi realizada nos Estados Unidos (160), Espanha (46), Brasil (45), Reino Unido (37), Canadá (32), França (27), Índia (23), Itália (18), Austrália (18), Alemanha (17), Suécia (14) e Holanda (11). Os demais países são descritos no Apêndice 4.

Os danos avaliados como tema principal dos estudos foram: eventos adversos em seu conceito mais amplo (66 estudos), eventos adversos a medicamentos (124 estudos), problemas relacionados a medicamentos (49 estudos), resultados negativos associados a medicamentos (3 estudos), reações adversas a medicamentos (161 estudos), overdose/intoxicações não intencionais por medicamentos (110 estudos), danos ocasionados por erros de medicação (34 estudo), danos ocasionados por interações medicamentosas (9 estudos), danos ocasionados por medicamentos inapropriados (15 estudos), danos ocasionados por redução abrupta de dose/interrupção do tratamento (1 estudo) e danos ocasionados

por não adesão ao tratamento (1 estudo). Os componentes considerados como parte da definição de EAM, PRM e RNM são descritos nos Quadros 3, 4 e 5 respectivamente.

ESTUDO	RAM	EM	IM	Ov	MI	NA	FT	RD	MD	OT
Ackroyd-Stolarz-2010	X	X		X						
Agarwal-2010	X	X								
Alminana-2008	X	X								
Benkirane-2009	X	X								
Budnitz-2005	X	X								
Capuano-2004	X	X								
Cecile-2009	X	X								
Chan-2001	X	X	X	X	X	X		X		X
Dequito-2011	X	X								
Dibbi-2006		X								
Hallas-1992	X		X	X		X	X	X		
Hamilton-2011	X	X			X					
Hohl-2001	X	X	X			X				X
Kessomboon-2005	X	X								
Koneri-2008	X	X	X	X		X	X	X		
Lieber-2012	X	X								
Manias-2009	X	X						X	X	X
Naessens-2010	X	X								
Ocampo-2008	X	X	X					X		
Oladimej-2008	X	X								
Queneau-2007	X	X			X	X	X	X		
Queneau-2008	X	X				X				
Raju-1989		X								
Reis-2011 / Reis-2011 (2)	X	X								
Resar-2006	X	X								
Rozenfeld-2009	X	X								
Sikdar-2010	X	X								
Sikdar-2010 (2)	X	X								
Takata-2008	X	X								
Tipping-2006	X	X								
Zapatero Gaviria-2010	X	X		X						

**Quadro 3.** Componentes considerados como parte da definição de eventos adversos a medicamentos (EAM). RAM: reação adversa a medicamentos; OV: overdose/intoxicações não intencionais por medicamentos; EM: erros de medicação; IM: interações medicamentosas; MI: medicamentos inapropriados; MD: medicamentos desnecessários; OT: omissão de tratamento; RD: redução abrupta de dose/interrupção do tratamento; NA: não adesão ao tratamento; FT: falha terapêutica/inefetividade.

ESTUDO	RAM	IM	Ov	MI	NA	FT	RD	MD	OT
Andreazza-2011	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Baena Parejo-2005 / Baena-2006	X	X	X	X		X	X	X	X
Castelino-2011	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cubero-Caballero-2006	X	X	X	X		X	X	X	X
Dall'Agnol-2004	X	X	X	X		X	X	X	X
Easton Carter-2003	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hutchison-2006	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Koh-2003 / Koh-2005	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Lewinski-2010	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Medeiros Neto-2005	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Nishtala-2011	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Rogers-2009	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Samoy-2006	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Santamaría-Pablos-2009	X	X	X	X		X	X	X	X
Smith-1997	X	X	X	X		X	X	X	X
Somers-2010	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Stanton-1994	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tafreshi-1999	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Westerlund-2008	X	X	X	X	X	X	X	X	X

**Quadro 4.** Componentes considerados como parte da definição de problemas relacionados a medicamentos (PRM). RAM: reação adversa a medicamentos; OV: overdose/intoxicações não intencionais por medicamentos; IM: interações medicamentosas; MI: medicamentos inapropriados; MD: medicamentos desnecessários; OT: omissão de tratamento/problema de saúde não tratado; RD: redução abrupta de dose/interrupção do tratamento; NA: não adesão ao tratamento; FT: falha terapêutica/inefetividade.

ESTUDO	RAM	IM	Ov	MI	NA	FT	RD	MD	OT
García-Jiménez-2008	X		X			X		X	X
Marques-2009	X		X			X		X	X
Santamaría-Pablos-2009	X		X			X		X	X

**Quadro 5.** Componentes considerados como parte da definição de resultados negativos associados a medicamentos (RNM). RAM: reação adversa a medicamentos; OV: overdose/intoxicações não intencionais por medicamentos; IM: interações medicamentosas; MI: medicamentos inapropriados; MD: medicamentos desnecessários; OT: omissão de tratamento/problema de saúde não tratado; RD: redução abrupta de dose/interrupção do tratamento; NA: não adesão ao tratamento; FT: falha terapêutica/inefetividade.

Em relação à forma de coleta, os estudos coletaram os dados por meio de revisão de prontuários (216 estudos), pesquisa em base de dados (132 estudos), entrevistas e revisões de prontuários (53 estudos), entrevista com pacientes e/ou cuidadores (52 estudos), notificações e revisão de prontuários (31 estudos), observação direta e revisão de prontuários (30 estudos), entrevistas, observação direta e revisão de prontuários (17 estudos), notificações (10 estudos), entrevistas, notificações e revisão de prontuários (9 estudos), entrevistas, notificações,

observação direta e revisão de prontuários (6 estudos), notificações, observação direta e revisão de prontuários (6 estudos), revisão de prontuários e laudos de autópsias (4 estudos), laudos de autópsias (3 estudos), notificações e observação direta (3 estudos), observação direta (1 estudo) e entrevistas e notificações (1 estudo). A qualidade dos estudos incluídos variou de moderada a alta, de acordo com o instrumento de avaliação de qualidade NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*).

#### 4.2.3 Meta-análises da prevalência de morbimortalidade relacionada a medicamentos no mundo

Os resultados de prevalência foram obtidos por meio das meta-análises dos dados obtidos dos estudos transversais. Dos estudos transversais incluídos, 115 tornaram possível a realização das meta-análises de morbimortalidade relacionada a medicamentos. No Apêndice 6 são apresentados os estudos transversais que não forneceram dados que possibilitassem a inclusão nas meta-análises.

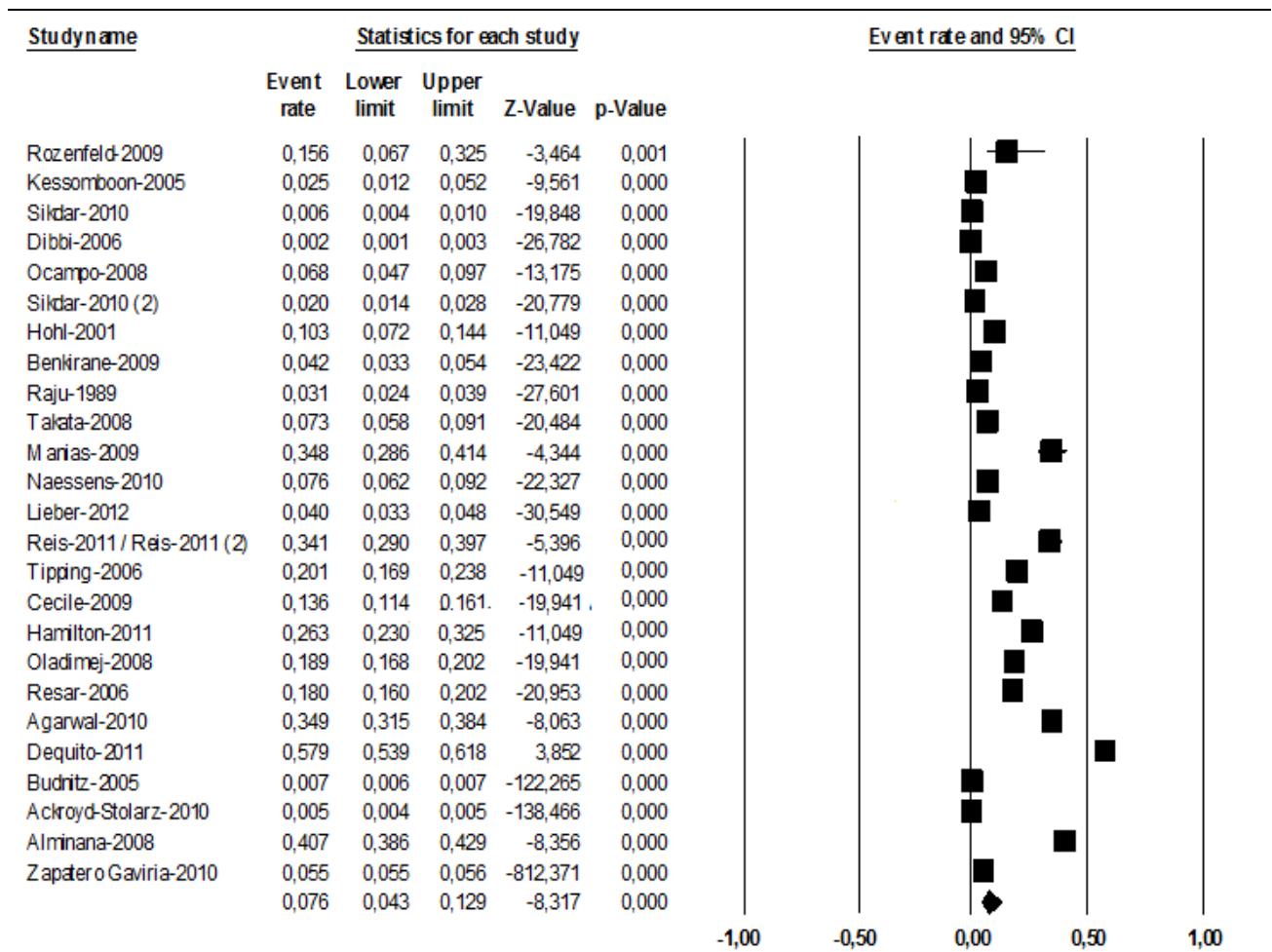
As meta-análises de prevalência são apresentadas em três partes: 1) meta-análises da prevalência dos danos ocasionados por medicamentos; 2) meta-análises da prevalência das hospitalizações ocasionadas por medicamentos; e 3) meta-análises da prevalência de mortes ocasionadas por medicamentos.

##### 4.2.3.1 Meta-análises da prevalência dos danos ocasionados por medicamentos

As prevalências dos danos ocasionados por medicamentos foram meta-analisadas agrupando-se os estudos por tipos de danos relacionados a medicamentos (EAM, PRM, RNM, RAM, OV, EM, IM, MI, MD, OT, RD, NA e FT), subgrupos populacionais (idosos, adultos e idosos, adolescentes, crianças e população sem restrição de faixa etária), pontos de atenção à saúde (hospitais, instituições de longa permanência, serviços de emergência, atenção primária à saúde e comunidade) e formas de coleta dos dados (pesquisa em base de dados,

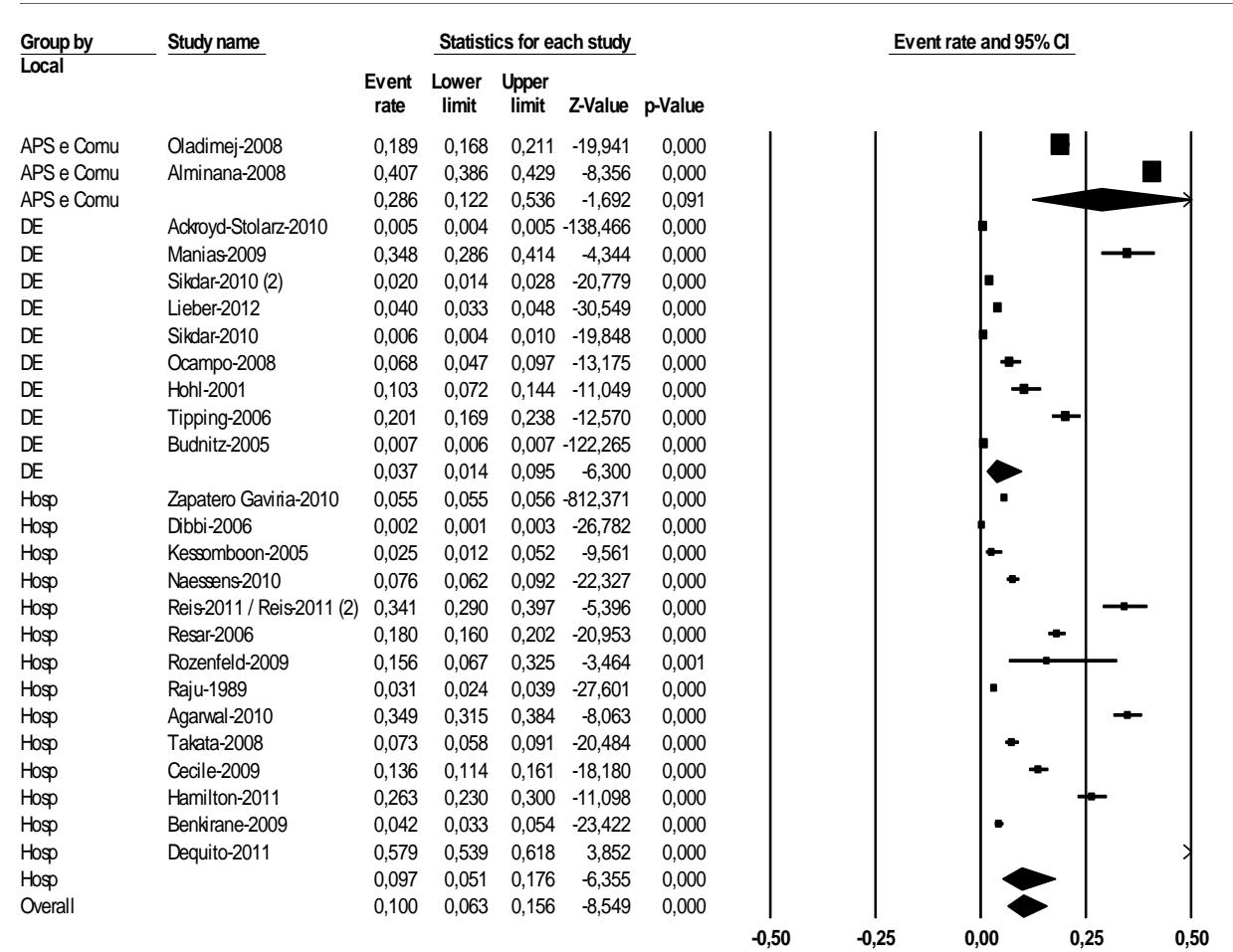
revisão de prontuários, observação direta, entrevistas, notificações e laudos de autópsias).

A prevalência de EAM é representada no Gráfico 1. Observa-se que a prevalência global de EAM, sem levar em consideração os diferentes pontos de atenção à saúde, as diversas subpopulações e as diferentes formas de coleta, foi de 7,6% (IC 95%: 4,3 – 12,9%).



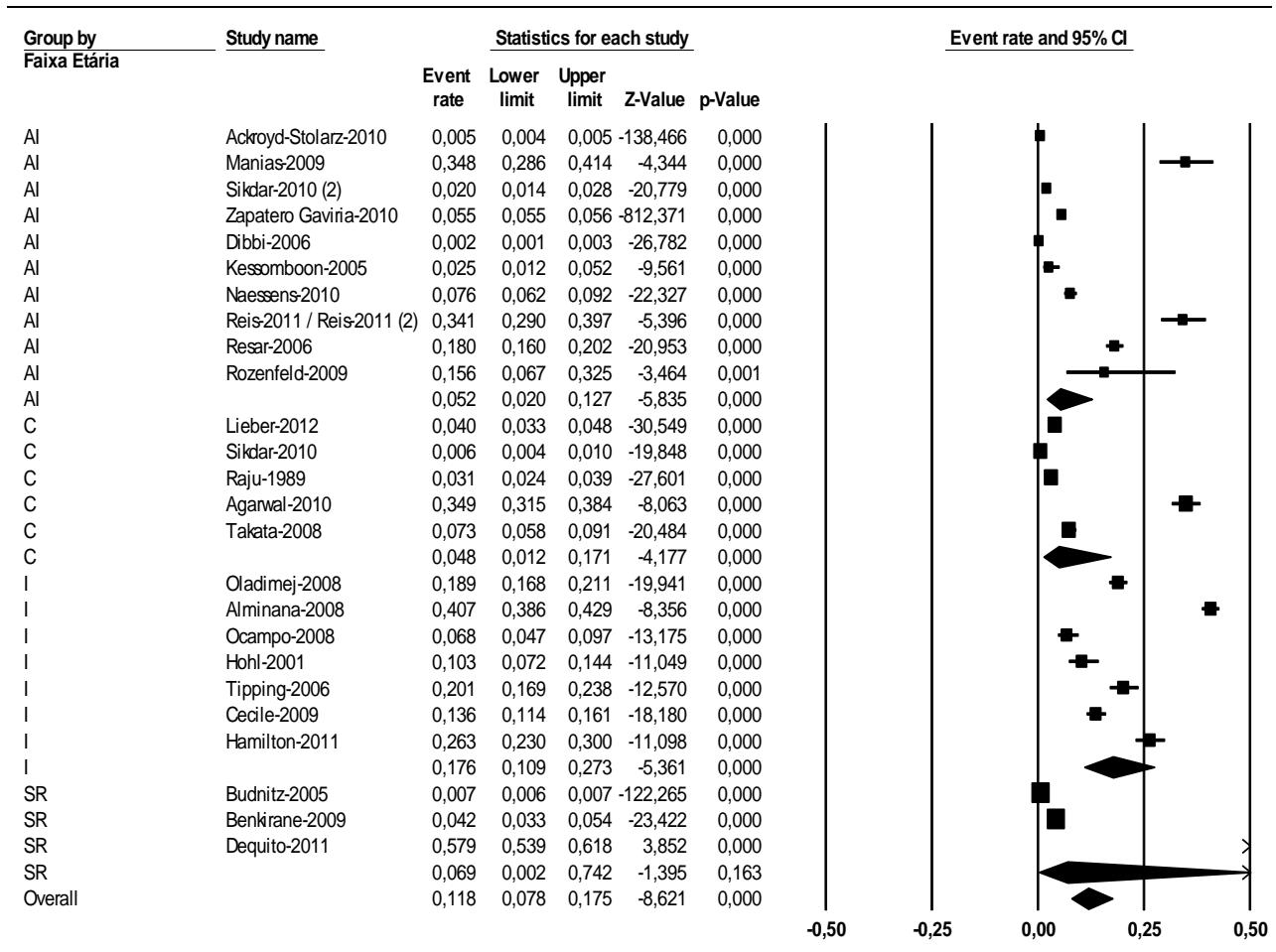
**Gráfico 1.** Prevalência de eventos adversos a medicamentos.

Quando analisada por ponto de atenção à saúde (Gráfico 2), observa-se que a prevalência de EAM na atenção primária à saúde foi de 28,6% (IC 95%: 12,2 – 53,6%), nos hospitais foi de 9,7% (IC 95%: 5,1 – 17,6%) e em serviços de emergência foi de 3,7% (IC 95%: 1,4 – 9,5%).



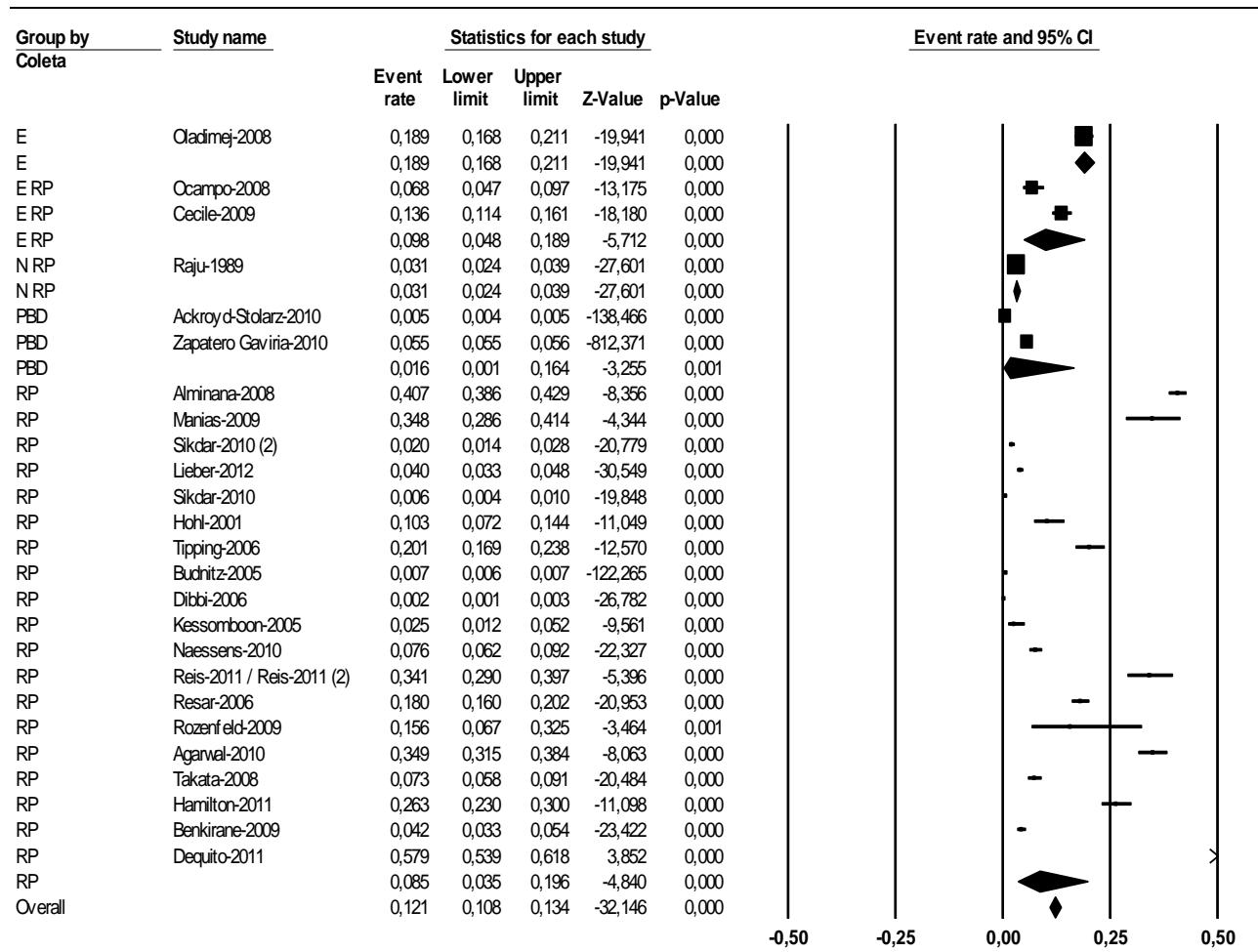
**Gráfico 2.** Prevalência de eventos adversos a medicamentos por ponto de atenção à saúde. APS e Comu: atenção primária à saúde e comunidade; DE: serviço de emergência; Hosp: Hospital.

Observa-se no Gráfico 3, que representa a prevalência de EAM por faixa etária, que os idosos possuem a maior prevalência (17,6%, IC 95%: 10,9 – 27,3%), seguido da população sem restrição de faixa etária (6,9%, IC 95%: 0,2 – 74,2%), da população composta de adultos e idosos (5,2%, IC 95%: 2,0 – 12,7%) e das crianças (4,8%, IC 95%: 1,2 – 17,1%).



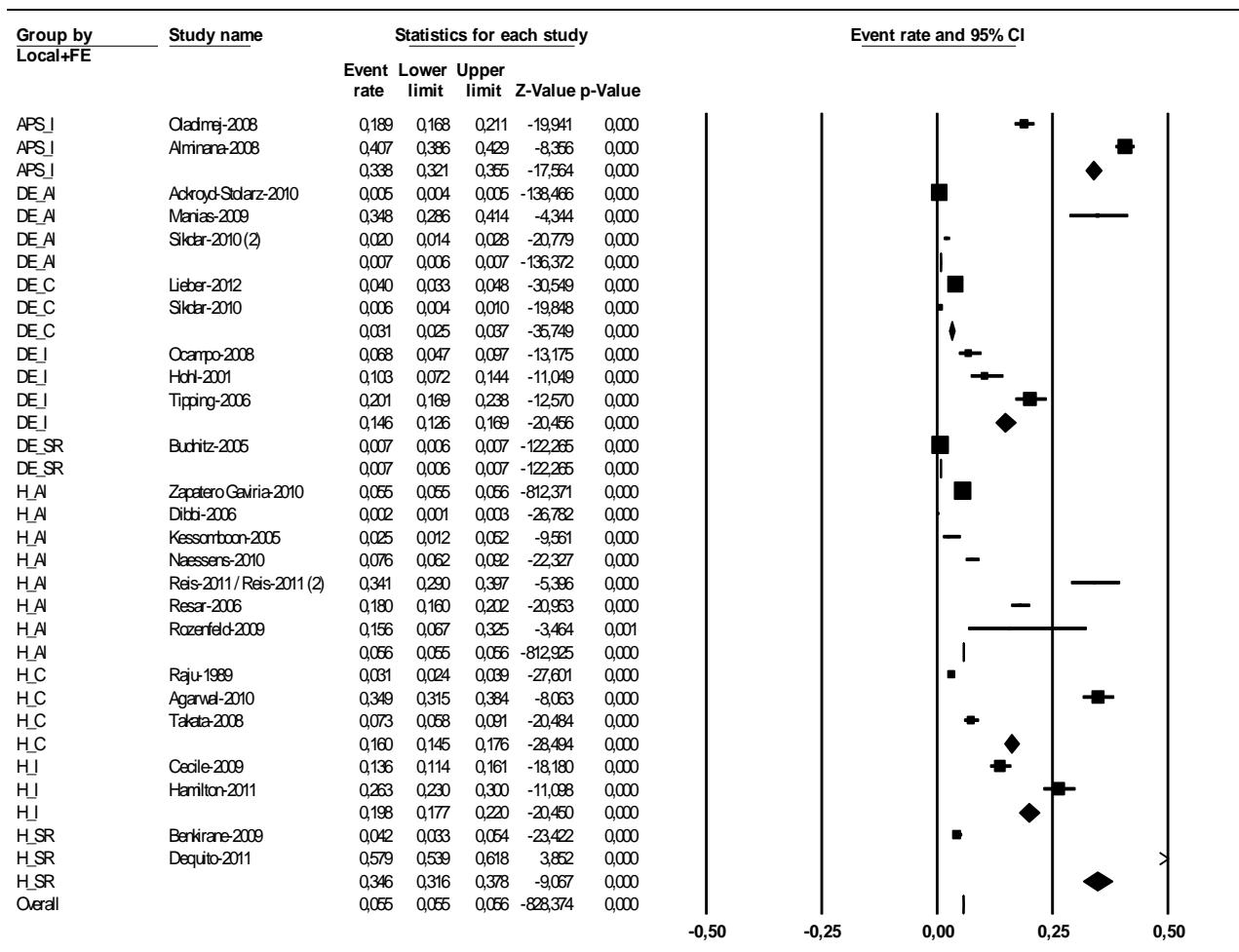
**Gráfico 3.** Prevalência de eventos adversos a medicamentos por faixa etária. AI: adultos e idosos; C: crianças; I: idosos; SR: sem restrição de faixa etária.

No que se refere à prevalência de EAM por forma de coleta, a prevalência de EAM foi maior quando detectada por meio de entrevista (18,9%, IC 95%: 16,8 – 21,1%), seguido de entrevistas e revisão de prontuários (9,6%, IC 95%: 4,8 – 18,9%), revisão de prontuários (8,5%, IC 95%: 3,5 – 19,6%), notificações e revisão de prontuários (3,1%, IC 95%: 2,4 – 3,9%) e pesquisa em base de dados (1,6%, IC 95%: 0,1 – 16,4%), como observado no Gráfico 4.



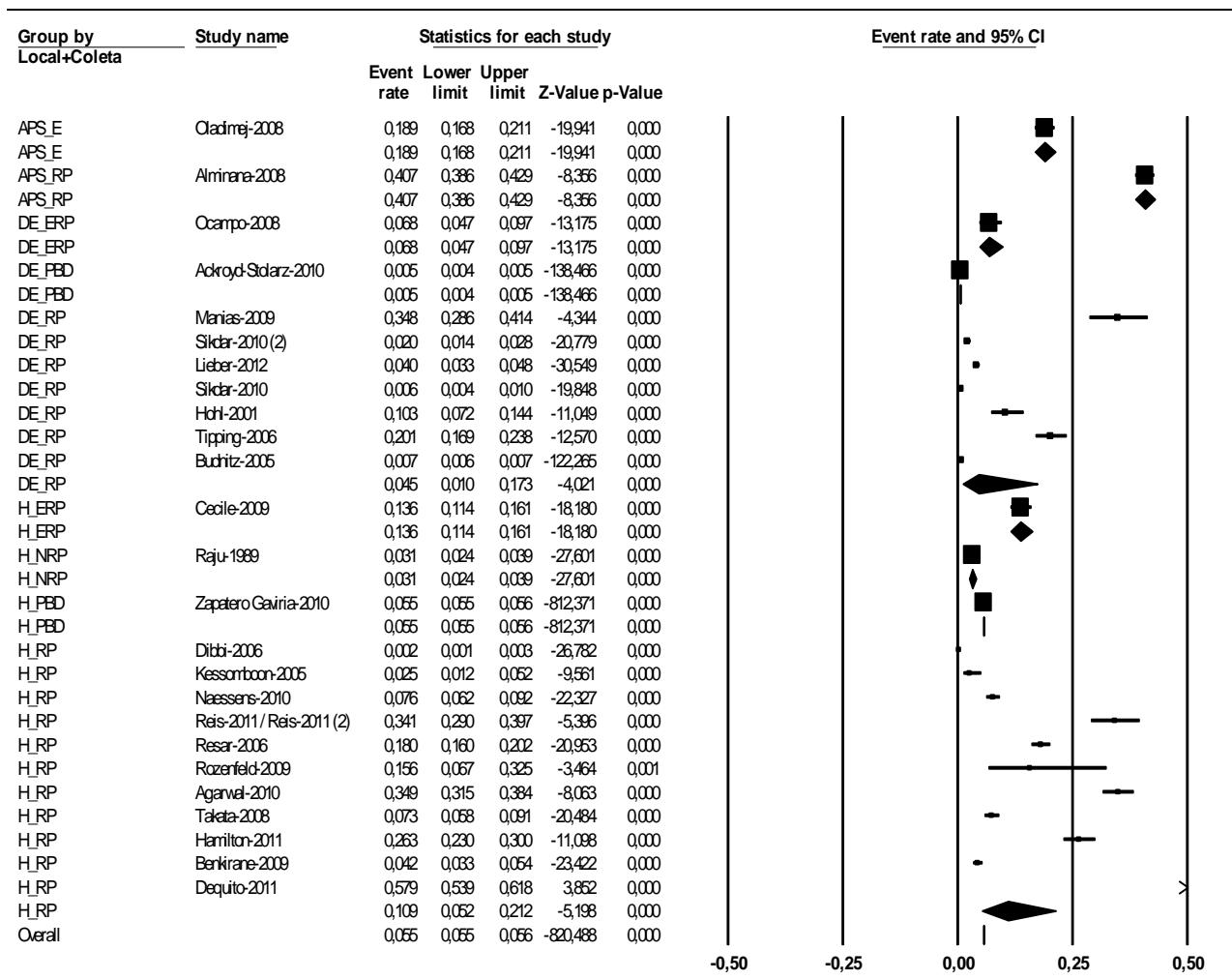
**Gráfico 4.** Prevalência de eventos adversos a medicamentos por forma de coleta. E: entrevistas; E RP: entrevistas e revisão de prontuários; N RP: notificações e revisão de prontuários; PBD: pesquisa em base de dados; RP: revisão de prontuários.

Adicionalmente, a prevalência de EAM foi analisada considerando-se análise por subgrupos de ponto de atenção à saúde e faixa etária (Gráfico 5). As maiores prevalências de EAM foram em pacientes sem restrição de faixa etária hospitalizados (34,6%, IC 95%: 31,6 – 37,8%), idosos atendidos na atenção primária à saúde (33,8%, IC 95%: 32,1 – 35,5%), idosos hospitalizados (19,8%, IC 95%: 17,7 – 22,0%), crianças hospitalizadas (16,0%, IC 95%: 14,5 – 17,6%) e idosos atendidos em serviços de emergência (14,6%, IC 95%: 12,6 – 16,9%).



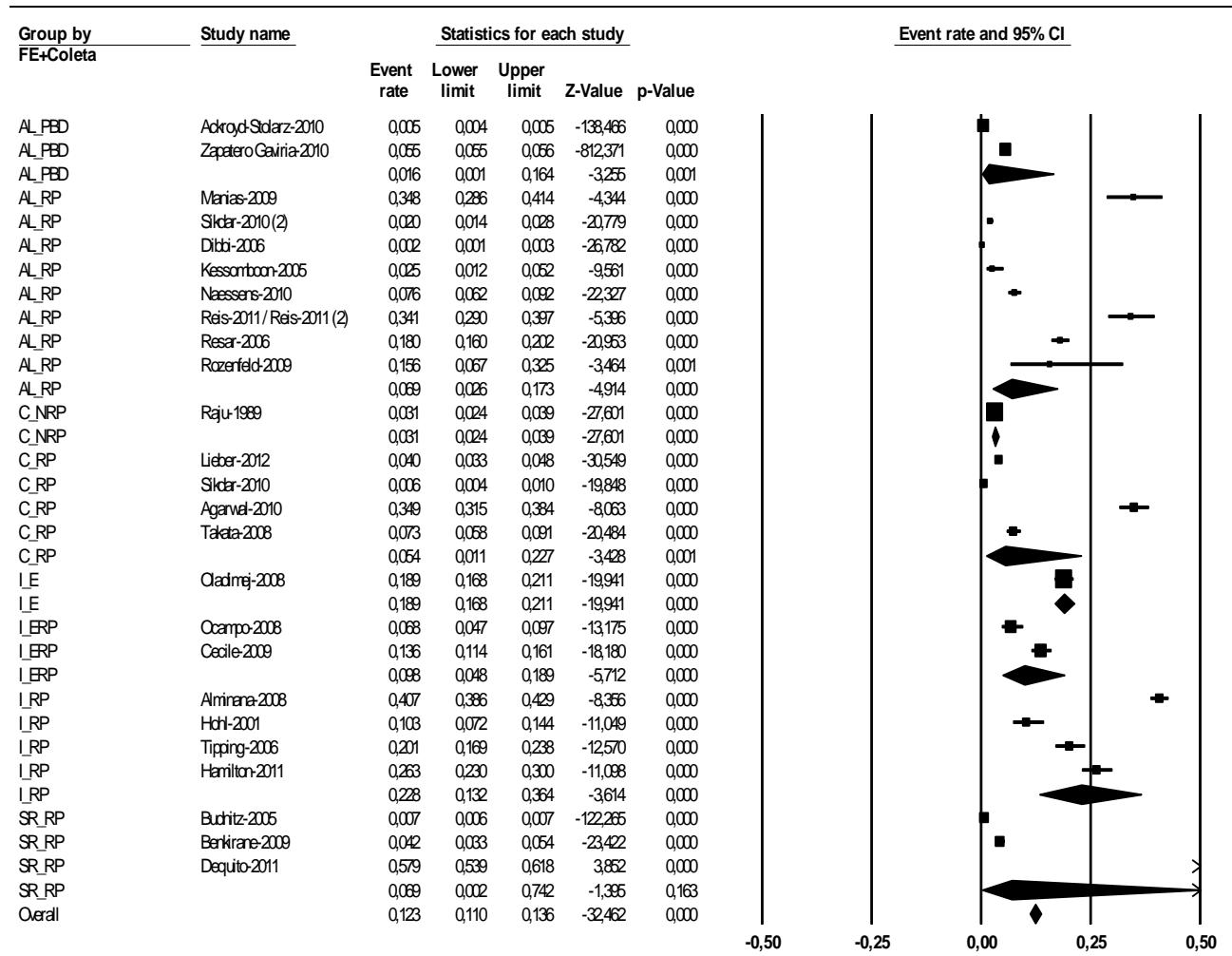
**Gráfico 5.** Prevalência de eventos adversos a medicamentos por ponto de atenção à saúde e faixa etária. APS\_I: idosos na atenção primária à saúde e comunidade; DE\_AI: adultos e idosos em serviços de emergência; DE\_C: crianças em serviços de emergência; DE\_I: idosos em serviços de emergência; DE\_SR: população sem restrição de faixa etária em serviços de emergência; H\_AI: adultos e idosos em hospitais; H\_C: crianças em hospitais; H\_I: idosos em hospitais; H\_SR: população sem restrição de faixa etária em hospitais.

O Gráfico 6 representa a prevalência de EAM considerando-se análise por subgrupos de ponto de atenção à saúde e forma de coleta. Observa-se que as maiores prevalências de EAM foram àquelas detectadas por meio de revisão de prontuários na atenção primária à saúde (40,7%, IC 95%: 38,6 – 42,9%), entrevista na atenção primária à saúde (18,9%, IC 95%: 16,8 – 21,1%), entrevista e revisão de prontuários em hospitais (13,6%, IC 95%: 11,4 – 16,1%) e revisão de prontuários em hospitais (10,9%, IC 95%: 5,2 – 21,2%).



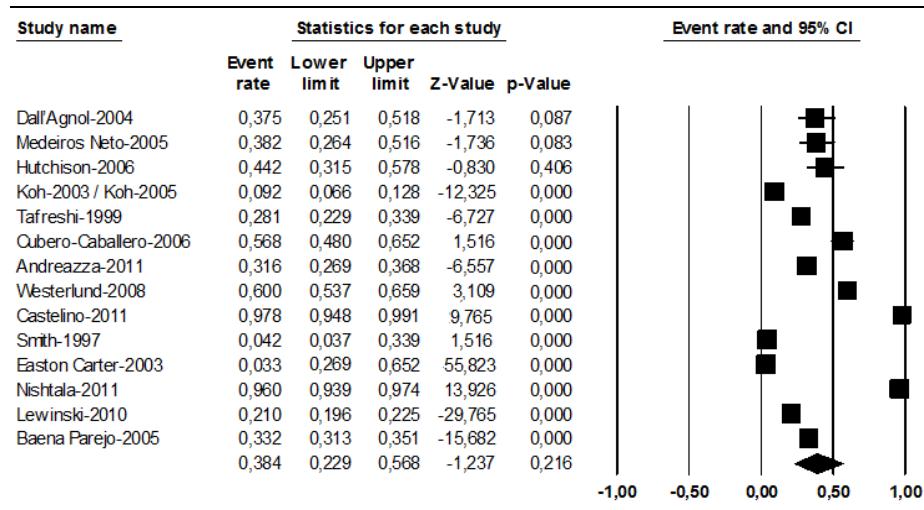
**Gráfico 6.** Prevalência de eventos adversos a medicamentos por ponto de atenção à saúde e forma de coleta. APS\_E: entrevistas na atenção primária à saúde e comunidade; APS\_RP: revisão de prontuários na atenção primária à saúde e comunidade; DE\_ERP: entrevistas e revisão de prontuários em serviços de emergência; DE\_PBD: pesquisa em base de dados em serviços de emergência; DE\_RP: revisão de prontuários em serviços de emergência; H\_ERP: entrevista e revisão de prontuários em hospitais; H\_NRP: notificações e revisão de prontuários em hospitais; H\_PBD: pesquisa em base de dados em hospitais; H\_RP: revisão de prontuários em hospitais.

Ao analisar a prevalência de EAM por forma de coleta e faixa etária (Gráfico 7), observa-se que a prevalência foi maior em idosos por meio de revisão de prontuários (22,8%, IC 95%: 13,2 – 38,4%), seguido de idosos por meio de entrevistas (18,9%, IC 95%: 16,8 – 21,1%), idosos por meio de entrevistas e revisão de prontuários (9,8%, IC 95%: 4,8 – 18,9%), adultos e idosos por meio da revisão de prontuários (6,9%, IC 95%: 2,6 – 17,3%), população sem restrição de faixa etária por meio de revisão de prontuário (6,9%, IC 95%: 0,2 – 74,2%), crianças por meio de revisão de prontuários (5,4%, IC 95%: 1,1 – 22,7%), crianças por meio de notificações e revisão de prontuários (3,1%, IC 95%: 2,4 – 3,9%) e adultos e idosos por meio de pesquisa em base de dados (1,6%, IC 95%: 0,1 – 16,4%).



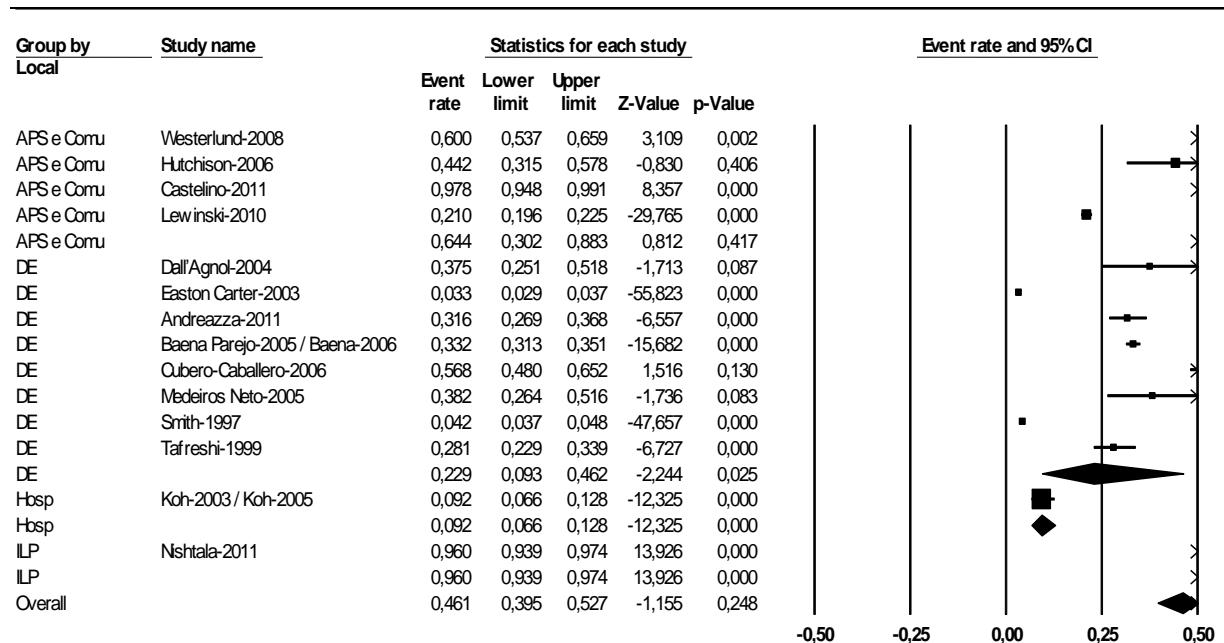
**Gráfico 7.** Prevalência de eventos adversos a medicamentos por faixa etária e forma de coleta. AI\_PBD: pesquisa em base de dados de adultos e idosos; AI\_RP: revisão de prontuários de adultos e idosos; C\_NRP: notificações e revisão de prontuários de crianças; C\_RP: revisão de prontuários de crianças; I\_E: entrevistas com idosos; I\_ERP: entrevistas e revisão de prontuários de idosos; I\_RP: revisão de prontuários de idosos; SR\_RP: revisão de prontuários da população sem restrição de faixa etária.

No que diz respeito à prevalência de PRM, observa-se no Gráfico 8 que a prevalência de PRM foi de 38,4% (IC 95%: 22,9 – 56,8%).



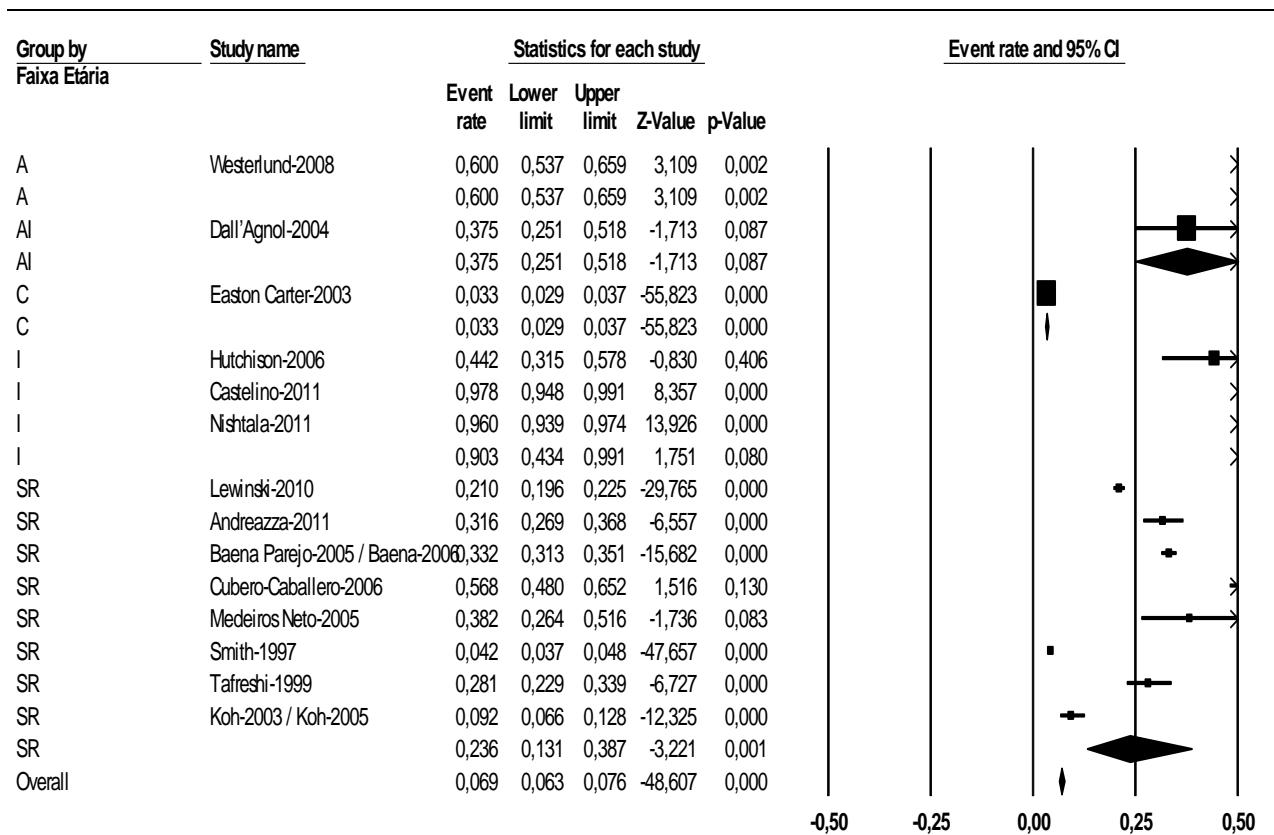
**Gráfico 8.** Prevalência de problemas relacionados a medicamentos.

Quanto à prevalência de PRM por ponto de atenção à saúde, observa-se no Gráfico 9 que a prevalência foi maior em instituições de longa permanência (96,0%, IC 95%: 93,9 – 97,4%), seguido da atenção primária à saúde (64,4%, 30,2 – 88,3%), serviços de emergência (22,9%, 9,3 – 46,2%) e hospitais (9,2%, 6,6 – 12,8%).



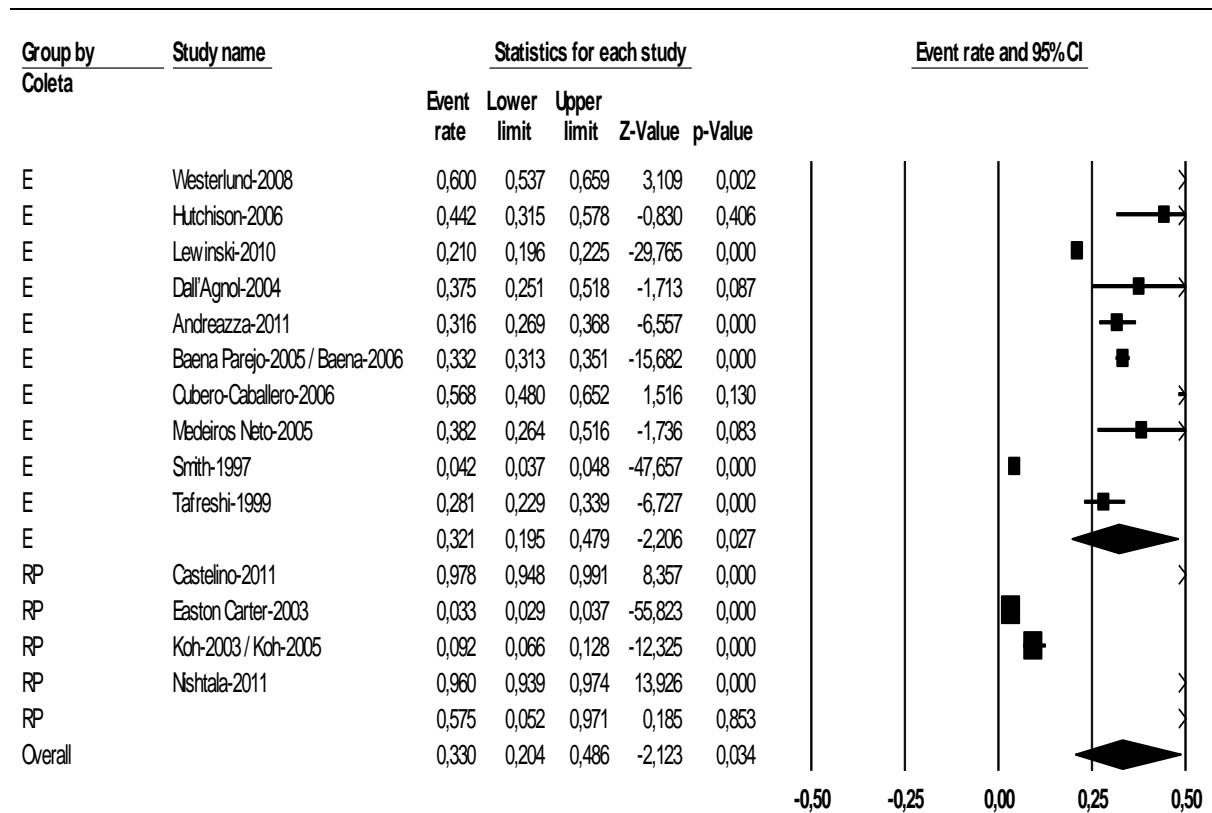
**Gráfico 9.** Prevalência de problemas relacionados a medicamentos por ponto de atenção à saúde. APS e Comu: atenção primária à saúde e comunidade; DE: serviços de emergência; Hosp: Hospital; ILP: instituições de longa permanência.

A prevalência de PRM por faixa etária é apresentada no Gráfico 10, no qual se observa que os idosos possuíram a maior prevalência de PRM (90,3%, IC 95%: 43,4 – 99,1%), seguido dos adolescentes (60,0%, IC 95%: 53,7 – 65,9%), adultos e idosos (37,5%, IC 95%: 25,1 – 51,8%), população sem restrição de faixa etária (23,6%, IC 95%: 13,1 – 38,7%) e crianças (3,3%, IC 95%: 2,9 – 3,7%).



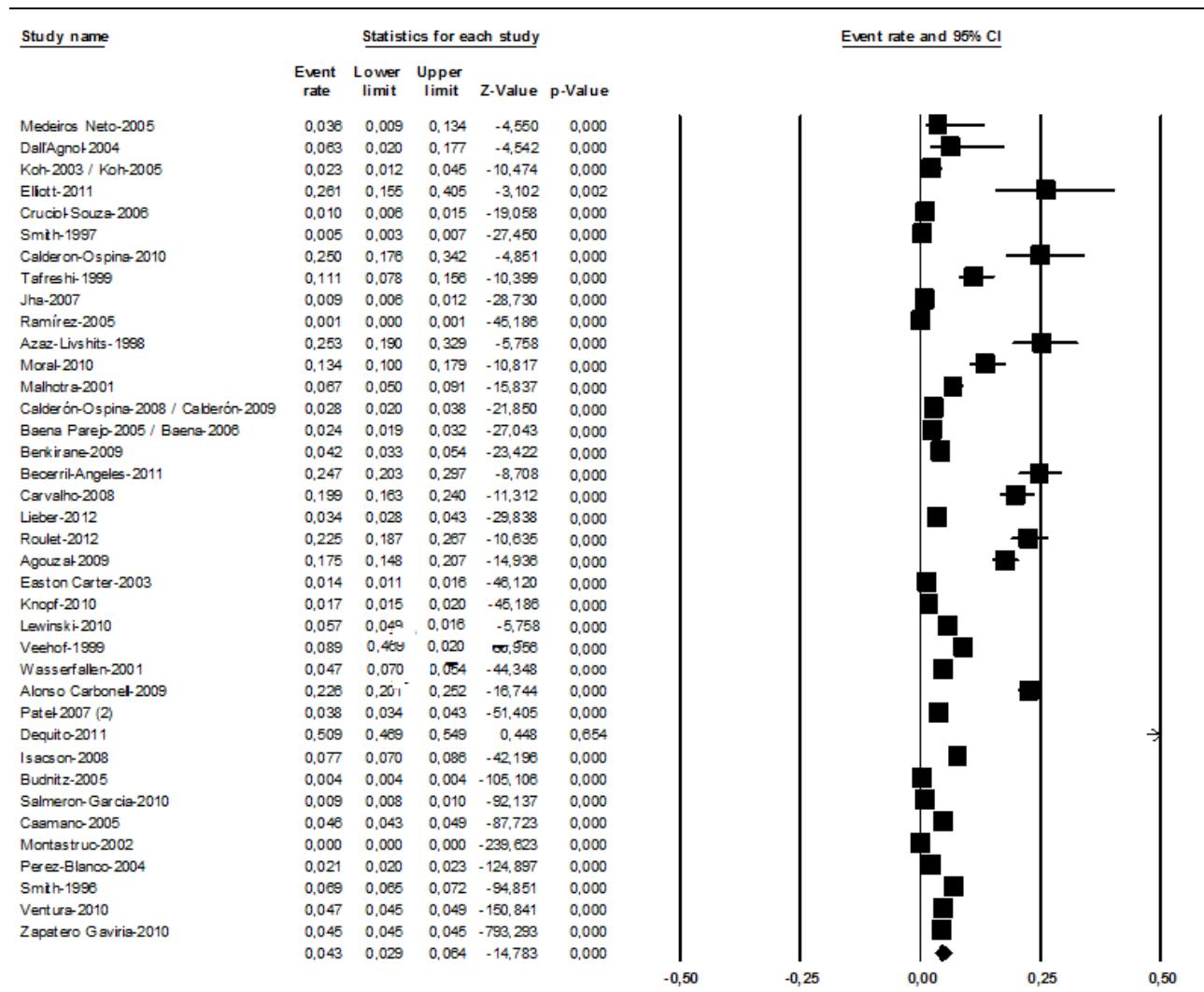
**Gráfico 10.** Prevalência de problemas relacionados a medicamentos por faixa etária.  
A: adolescente; AI: adultos e idosos; C: crianças; I: idosos; SR: sem restrição de faixa etária.

Observa-se no Gráfico 11, que representa a prevalência de PRM de acordo com a forma de coleta, que quando detectada por meio de revisão de prontuários a prevalência foi de 57,5% (IC 95%: 5,2 – 97,1%) e quando detectada por meio de entrevistas foi de 32,1% (IC 95%: 19,5 – 47,9%).



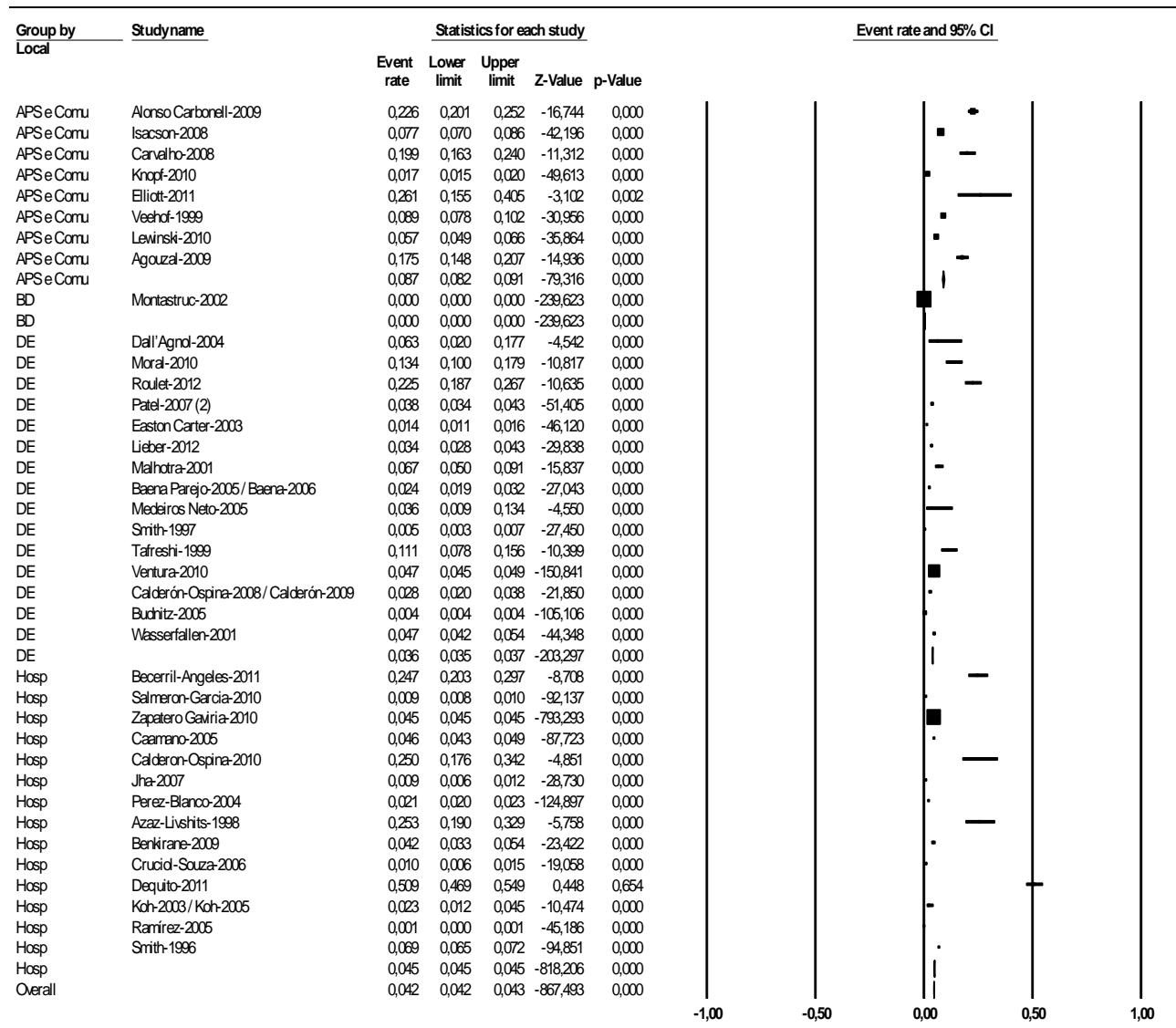
**Gráfico 11.** Prevalência de problemas relacionados a medicamentos por forma de coleta. E: entrevistas; RP: revisão de prontuários.

No que diz respeito às RAM, sem considerar os diferentes pontos de atenção à saúde, subpopulações e formas de coleta, observa-se no Gráfico 12 que a prevalência de RAM sem considerar subgrupos foi de 4,3% (IC 95%: 2,9 – 6,4%).



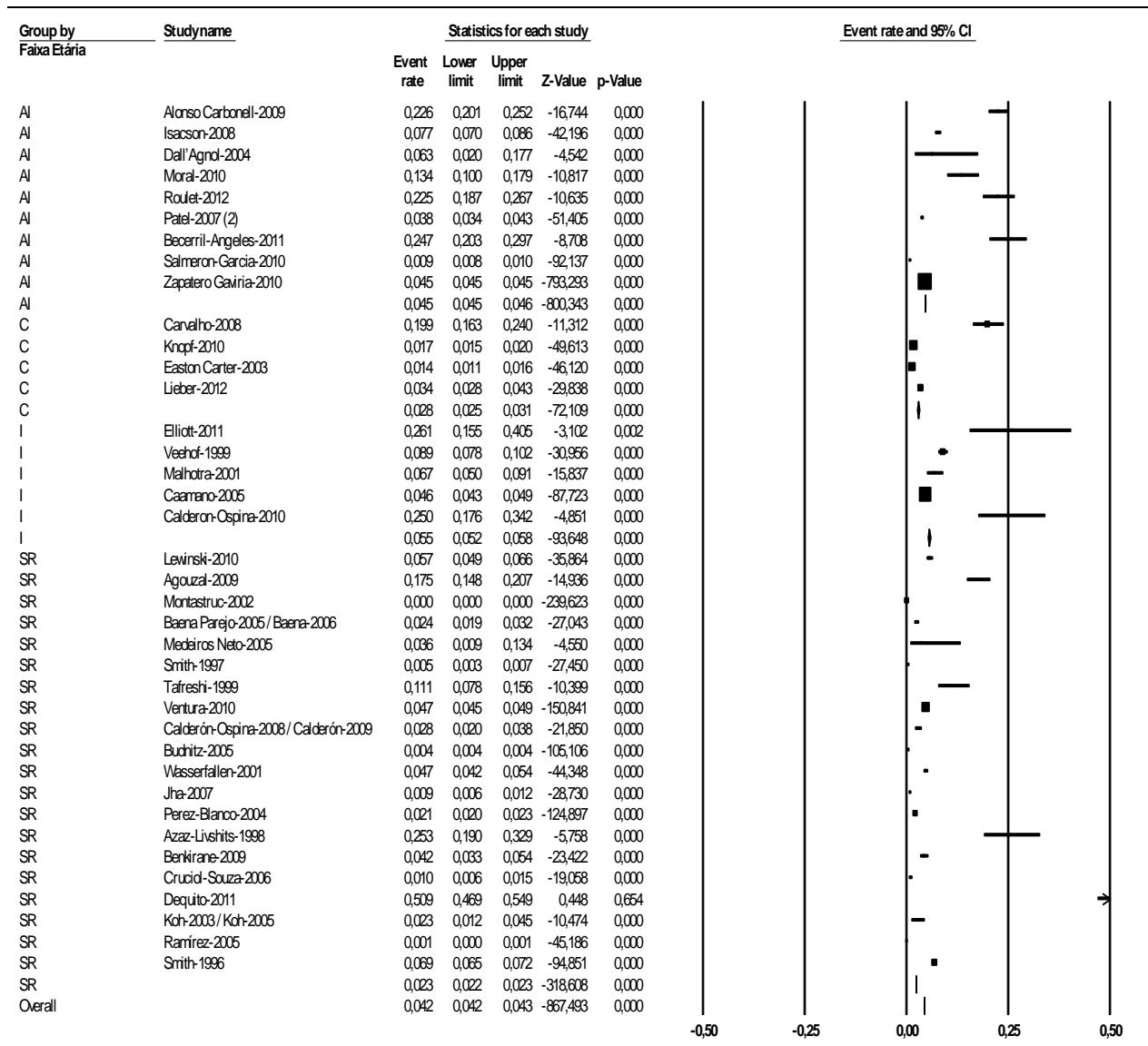
**Gráfico 12.** Prevalência de reações adversas a medicamentos.

Em se tratando da prevalência de RAM por ponto de atenção à saúde (Gráfico 13), observa-se que a prevalência na atenção primária à saúde e comunidade foi 8,7% (IC 95%: 8,2 – 9,1%), em hospitais foi 4,5% (IC 95%: 4,5 – 4,5%) e em serviços de emergência foi 3,6% (3,5 – 3,7%).



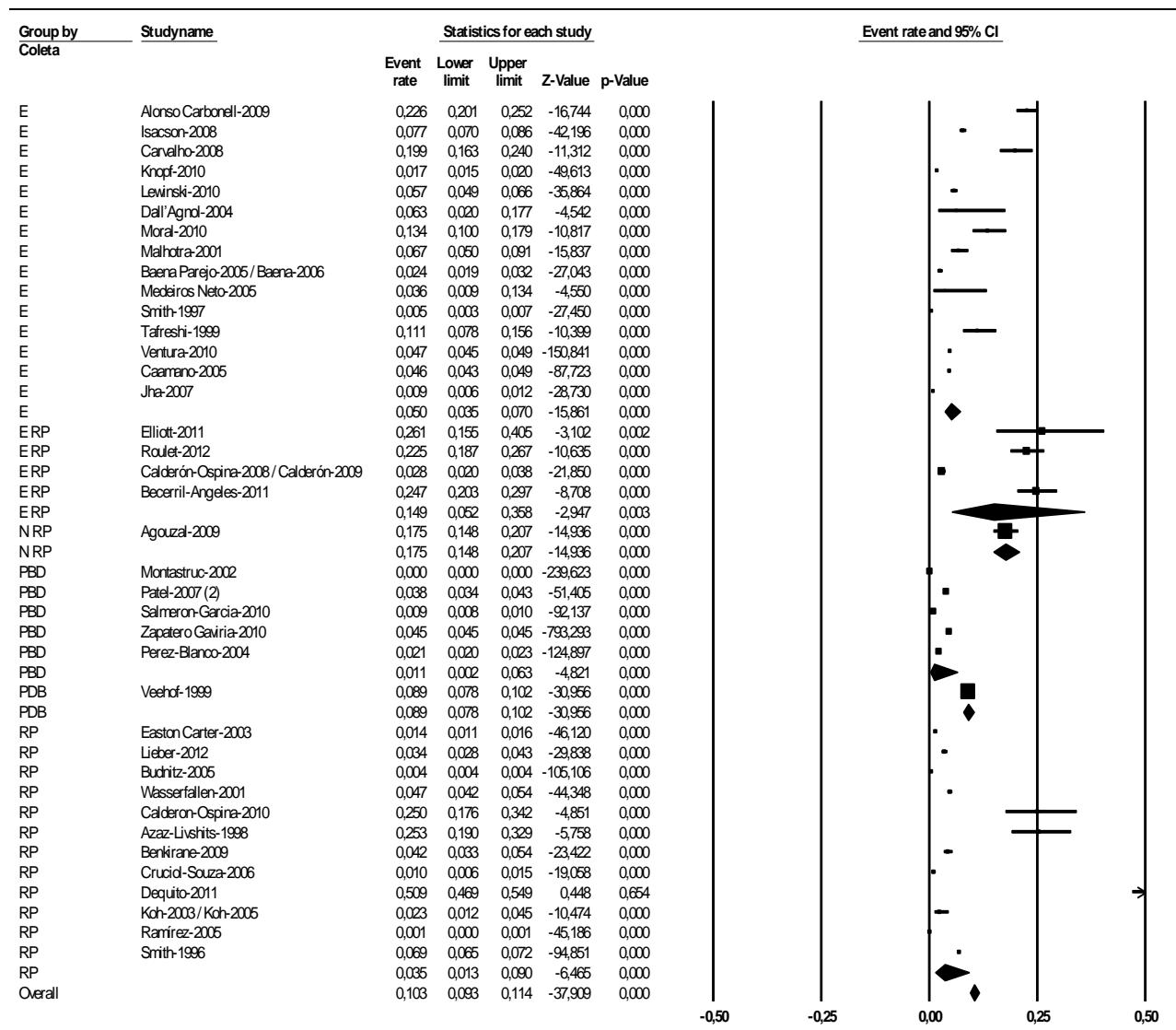
**Gráfico 13.** Prevalência de reações adversas a medicamentos por ponto de atenção à saúde. APS e Comu: atenção primária à saúde e comunidade; BD: base de dados; DE: serviços de emergência; Hosp: Hospital.

De acordo com a faixa etária, a maior prevalência de RAM foi observada em idosos (5,5%, IC 95%: 5,2 – 5,8%), seguido dos adultos e idosos (4,5%, IC 95%: 4,5 – 4,6%), das crianças (2,8%, IC 95%: 2,5 – 3,1%) e da população sem restrição de faixa etária (2,3%, IC 95%: 2,2 – 2,3%), como observado no Gráfico 14.



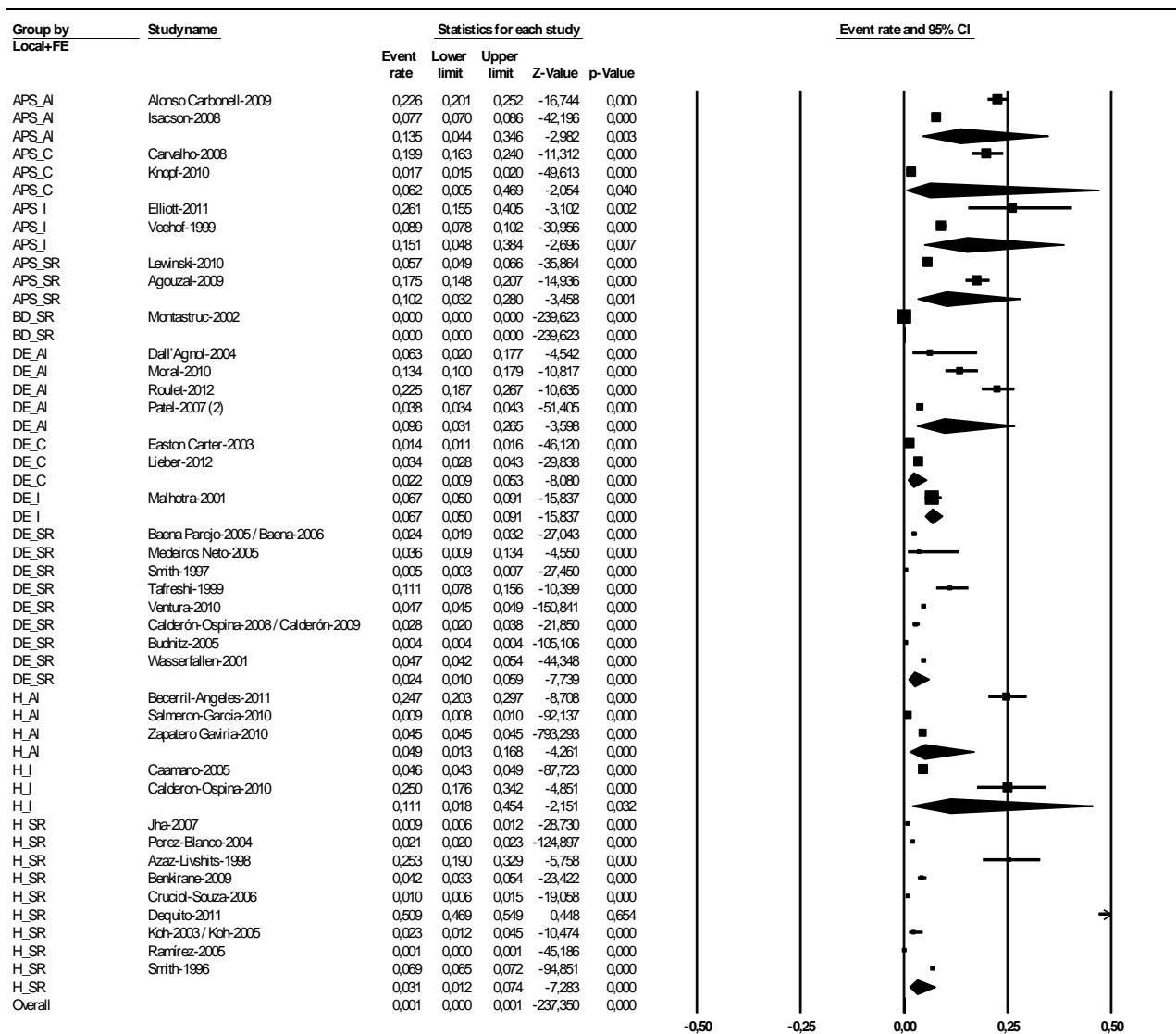
**Gráfico 14.** Prevalência de reações adversas a medicamentos por faixa etária. AI: adultos e idosos; C: crianças; I: idosos; SR: sem restrição de faixa etária.

Ao analisar a prevalência de RAM de acordo com a forma de coleta (Gráfico 15), observa-se que a prevalência foi maior quando detectado por meio de notificações e revisão de prontuários (17,5%, IC 95%: 14,8 – 20,7%); entrevistas e revisão de prontuários (14,9%, IC 95%: 5,2 – 35,8%); pesquisa em base de dados (8,9%, IC 95%: 7,8 – 10,2%); entrevistas (5,0%, IC 95%: 3,5 – 7,0%); revisão de prontuários (3,5%, IC 95%: 1,3 – 9,0%).



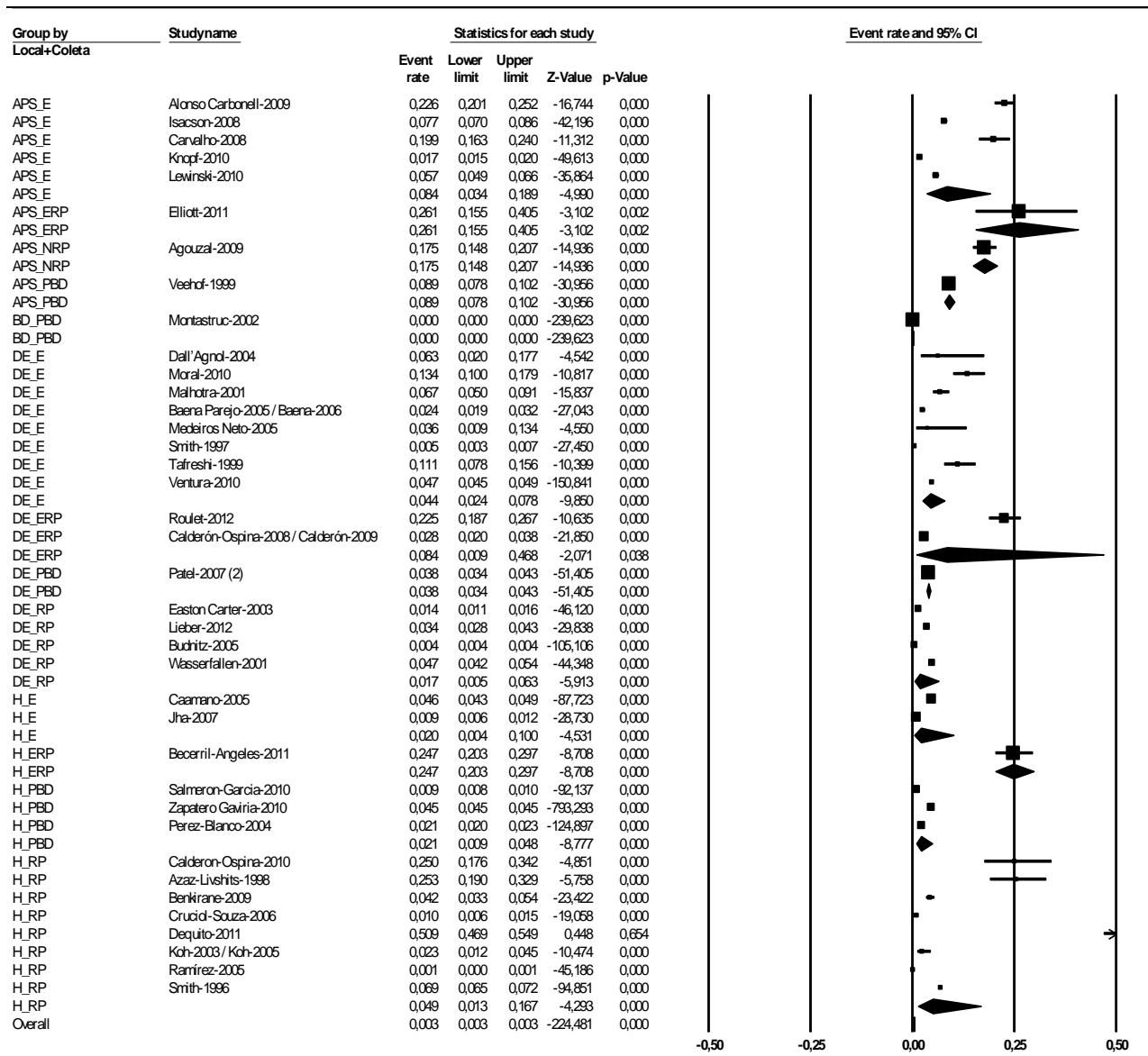
**Gráfico 15.** Prevalência de reações adversas a medicamentos por forma de coleta.  
E: entrevistas; E RP: entrevistas e revisão de prontuários; N RP: notificações e revisão de prontuários; PBD: pesquisa em base de dados; RP: revisão de prontuários.

Além disso, a prevalência de RAM foi analisada considerando-se análise por subgrupos de ponto de atenção à saúde e faixa etária (Gráfico 16). As maiores prevalências de RAM foram em idosos na atenção primária à saúde (15,1%, IC 95%: 4,8 – 38,4%), adultos e idosos na atenção primária à saúde (13,5%, IC 95%: 4,4 – 34,6%), idosos hospitalizados (11,1%, IC 95%: 1,8 – 45,4%) e na população sem restrição de faixa etária na atenção primária à saúde (10,2%, IC 95%: 3,2 – 28,0%).



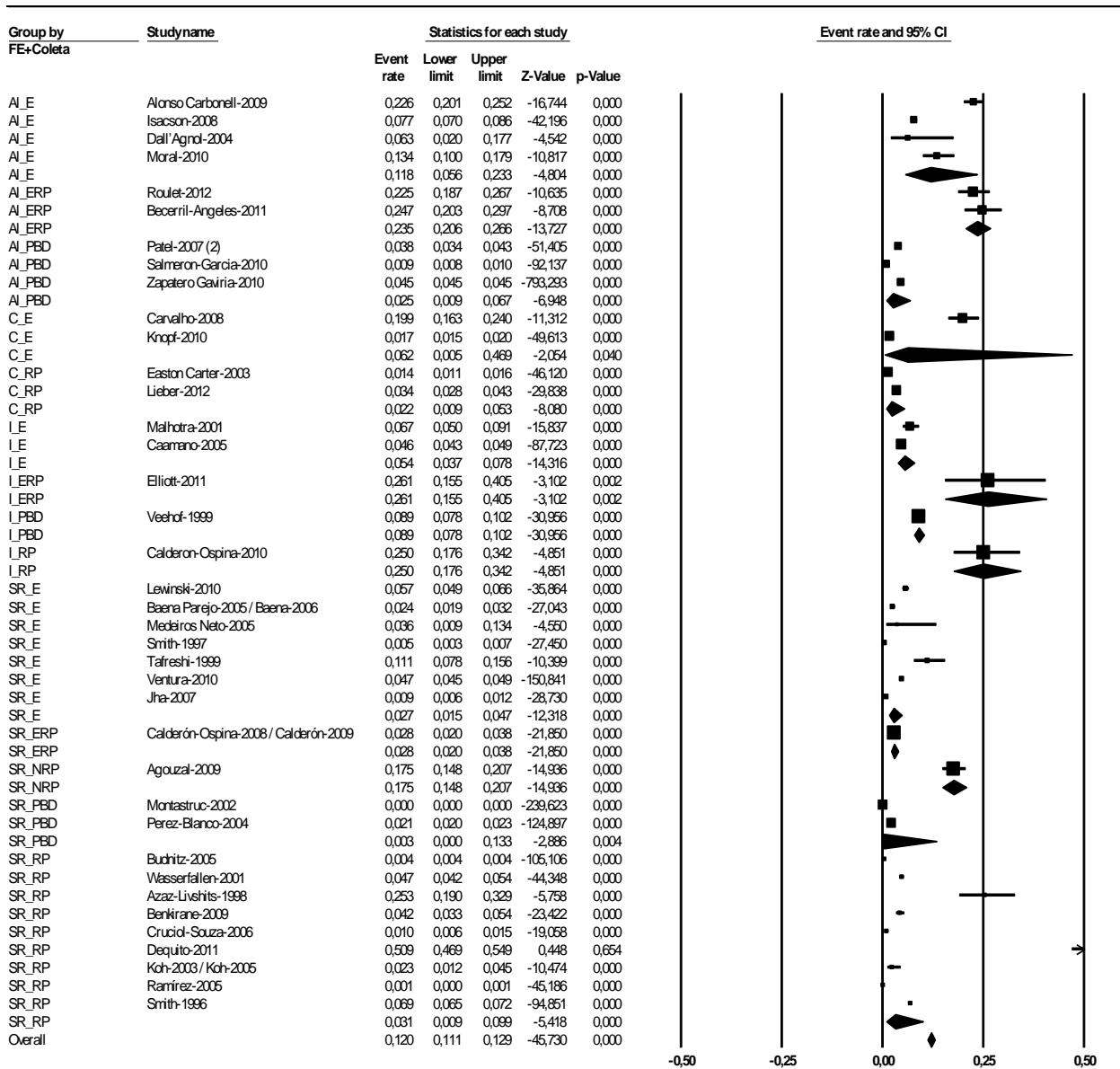
**Gráfico 16.** Prevalência de reações adversas a medicamentos por ponto de atenção à saúde e faixa etária. APS\_AI: adultos e idosos na atenção primária à saúde e comunidade; APS\_C: crianças na atenção primária à saúde e comunidade; APS\_I: idosos na atenção primária à saúde e comunidade; APS\_SR: população sem restrição de faixa etária na atenção primária à saúde e comunidade; DE\_AI: adultos e idosos em serviços de emergência; DE\_C: crianças em serviços de emergência; DE\_I: idosos em serviços de emergência; DE\_SR: população sem restrição de faixa etária em serviços de emergência; H\_AI: adultos e idosos em hospitais; H\_I: idosos em hospitais; H\_SR: população sem restrição de faixa etária em hospitais.

Observa-se no Gráfico 17, que representa a prevalência de RAM considerando-se subgrupos de ponto de atenção à saúde e forma de coleta, que as maiores prevalências foram aquelas detectadas por meio de entrevista e revisão de prontuários na atenção primária à saúde (26,1%, IC 95%: 15,5 – 40,5%), entrevista e revisão de prontuários em hospitais (24,7%, IC 95%: 20,3 – 29,7%) e notificações e revisão de prontuários na atenção primária à saúde (17,5%, IC 95%: 14,8 – 20,7%).



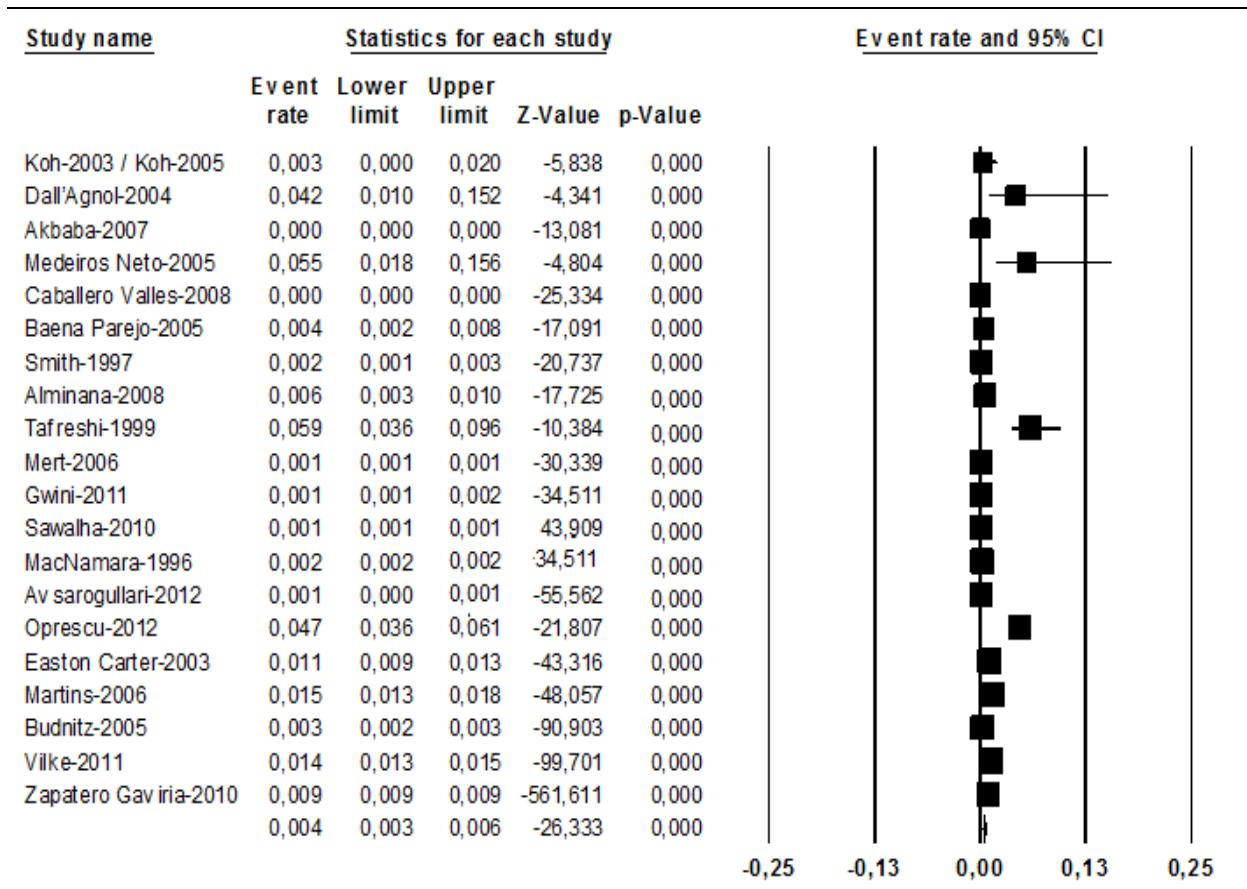
**Gráfico 17.** Prevalência de reações adversas a medicamentos por ponto de atenção à saúde e forma de coleta. APS\_E: entrevistas na atenção primária à saúde e comunidade; APS\_RP: revisão de prontuários na atenção primária à saúde; DE\_ERP: entrevistas e revisão de prontuários em serviços de emergência; DE\_PBD: pesquisa em base de dados em serviços de emergência; DE\_RP: revisão de prontuários em serviços de emergência; H\_ERP: entrevista e revisão de prontuários em hospitais; H\_NRP: notificações e revisão de prontuários em hospitais; H\_PBD: pesquisa em base de dados em hospitais; H\_RP: revisão de prontuários em hospitais.

O Gráfico 18 representa a prevalência de RAM considerando-se análise por subgrupos de faixa etária e forma de coleta. As maiores prevalências foram em idosos por meio de entrevistas e revisão de prontuários (26,1%, IC 95%: 15,5 – 40,5%), idosos por meio de revisão de prontuários (25,0%, 17,6 – 34,2%) e adultos e idosos por meio de entrevistas e revisão de prontuários (23,5%, 20,6 – 26,6%).



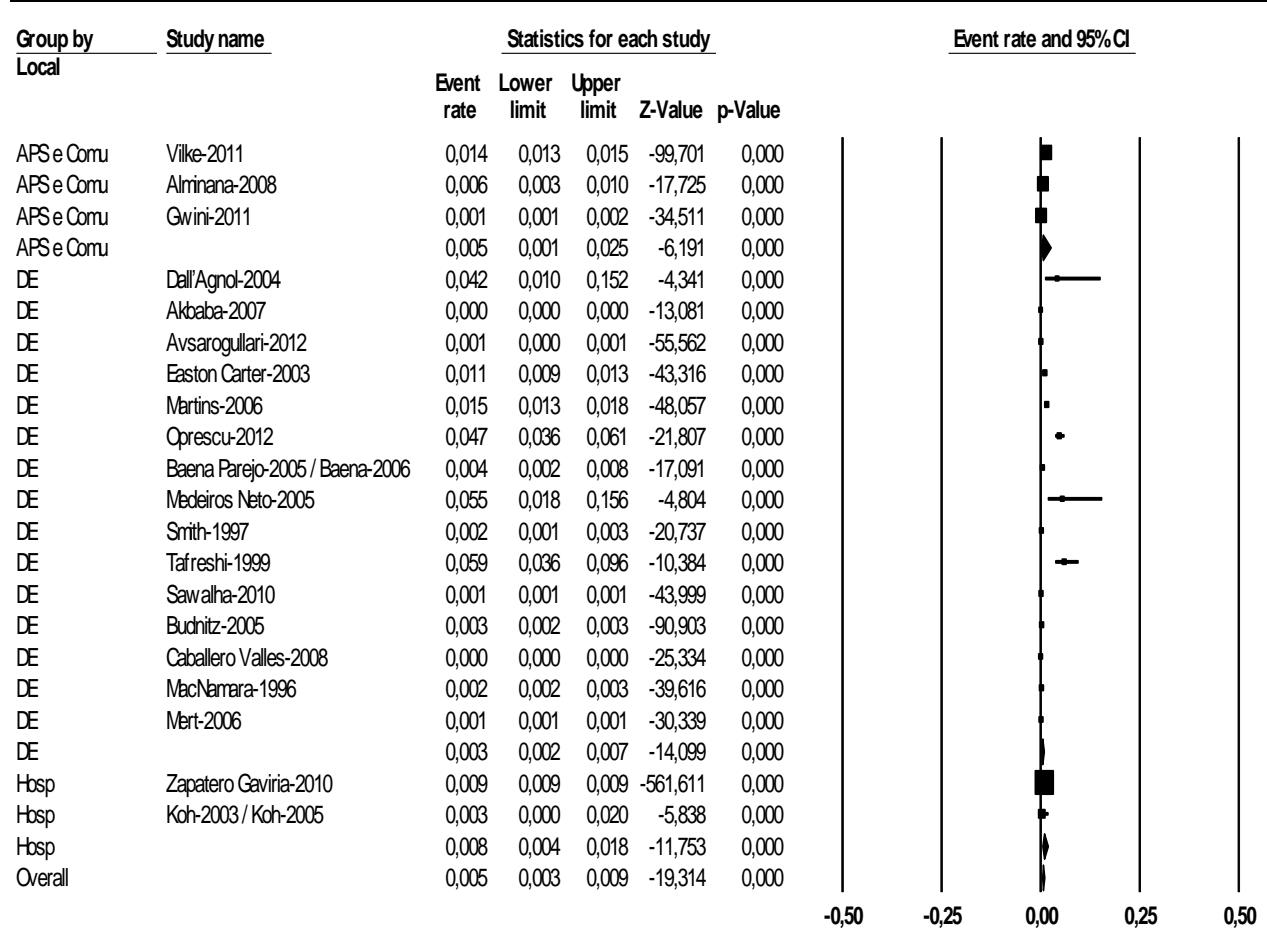
**Gráfico 18.** Prevalência de reações adversas a medicamentos por faixa etária e forma de coleta. AI\_E: entrevistas com adultos e idosos; AI\_ERP: entrevistas e revisão de prontuários de adultos e idosos; AI\_PBD: pesquisa em base de dados de adultos e idosos; C\_E: entrevistas com crianças e seus cuidadores; C\_RP: revisão de prontuários de crianças; I\_E: entrevistas com idosos; I\_ERP: entrevistas e revisão de prontuários de idosos; I\_PBD: pesquisa em base de dados de idosos; I\_RP: revisão de prontuários de idosos; SR\_E: entrevistas com população sem restrição de faixa etária; SR\_ERP: entrevistas e revisão de prontuários da população sem restrição de faixa etária; SR\_NRP: notificações e revisão de prontuários da população sem restrição de faixa etária; SR\_PBD: pesquisa em base de dados da população sem restrição de faixa etária; SR\_RP: revisão de prontuários da população sem restrição de faixa etária.

Em se tratando de OV, quando não são consideradas as diferentes subpopulações, pontos de atenção à saúde e formas de coleta, a prevalência foi de 0,4% (IC 95%: 0,3 – 0,6%), como observado no Gráfico 19.



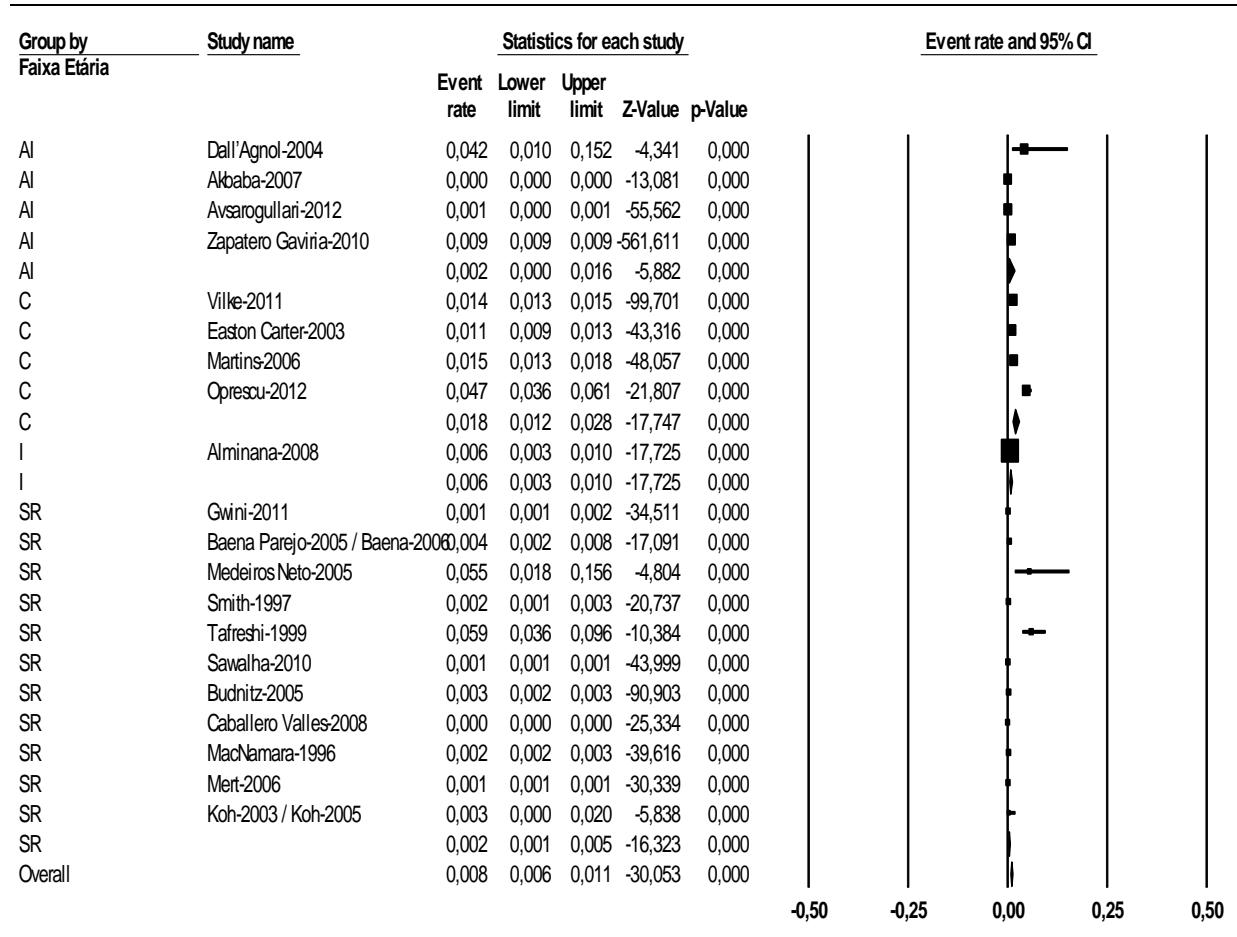
**Gráfico 19.** Prevalência de overdoses/intoxicações não intencionais por medicamentos.

A prevalência de OV por ponto de atenção à saúde é representada no Gráfico 20. Observa-se que a prevalência em hospitais foi de 0,8% (IC 95%: 0,4 – 1,8%), na atenção primária à saúde e comunidade foi de 0,5% (IC 95%: 0,1 – 2,5%) e em serviços de emergência foi de 0,3% (0,2 – 0,7%).



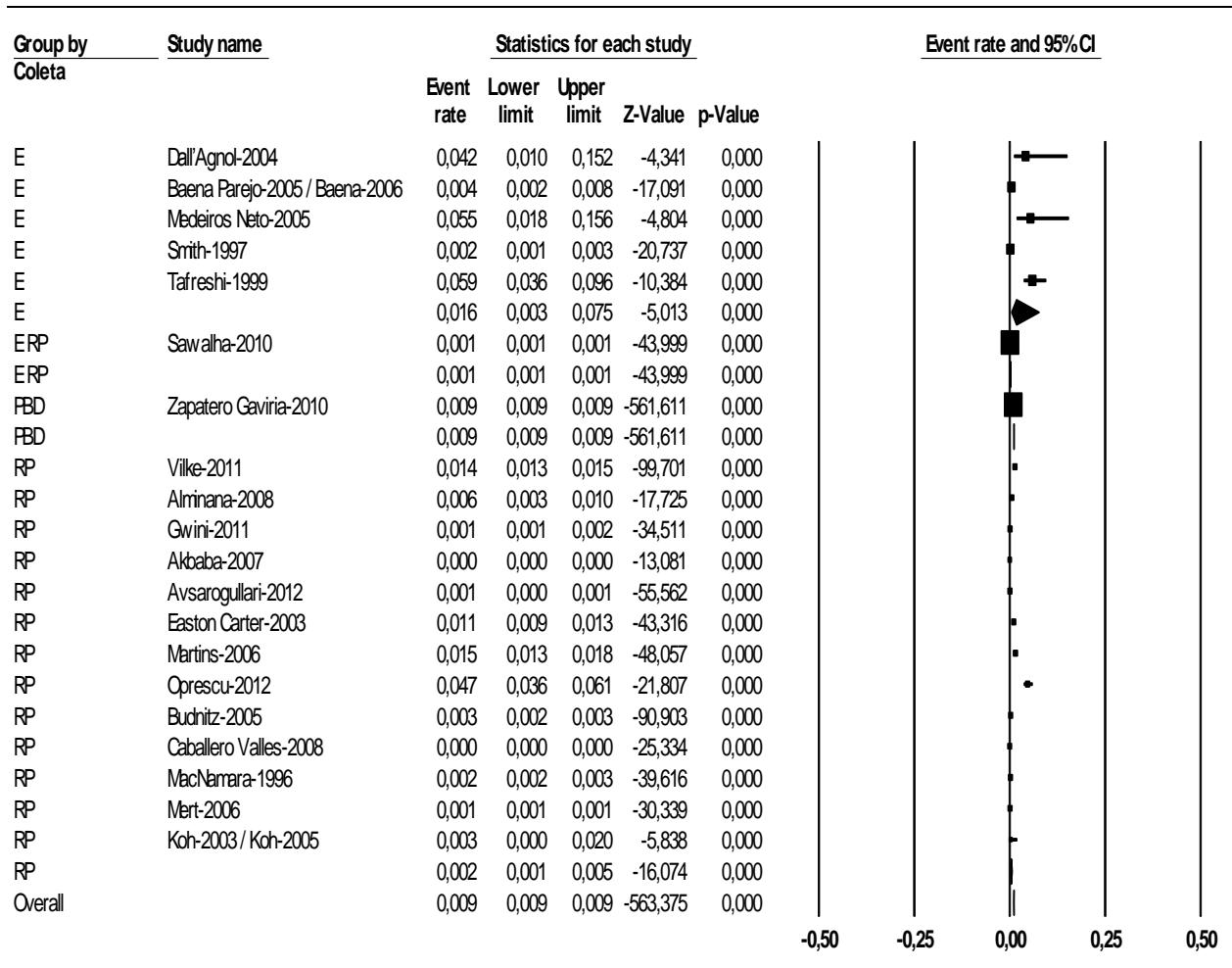
**Gráfico 20.** Prevalência de overdoses/intoxicações não intencionais por medicamentos de acordo com o ponto de atenção à saúde. APS e Comu: atenção primária à saúde e comunidade; DE: serviço de emergência; Hosp: Hospital.

Ao analisar a prevalência de OV de acordo com a faixa etária (Gráfico 21), observa-se que as crianças apresentaram a maior prevalência (1,8%, IC 95%: 1,2 – 2,8%), seguido dos idosos (0,6%, IC 95%: 0,3 – 1,0%), dos adultos e idosos (0,2%, IC 95%: 0,0 – 1,6%) e da população sem restrição de faixa etária (0,2%, IC 95%: 0,1 – 0,5%).



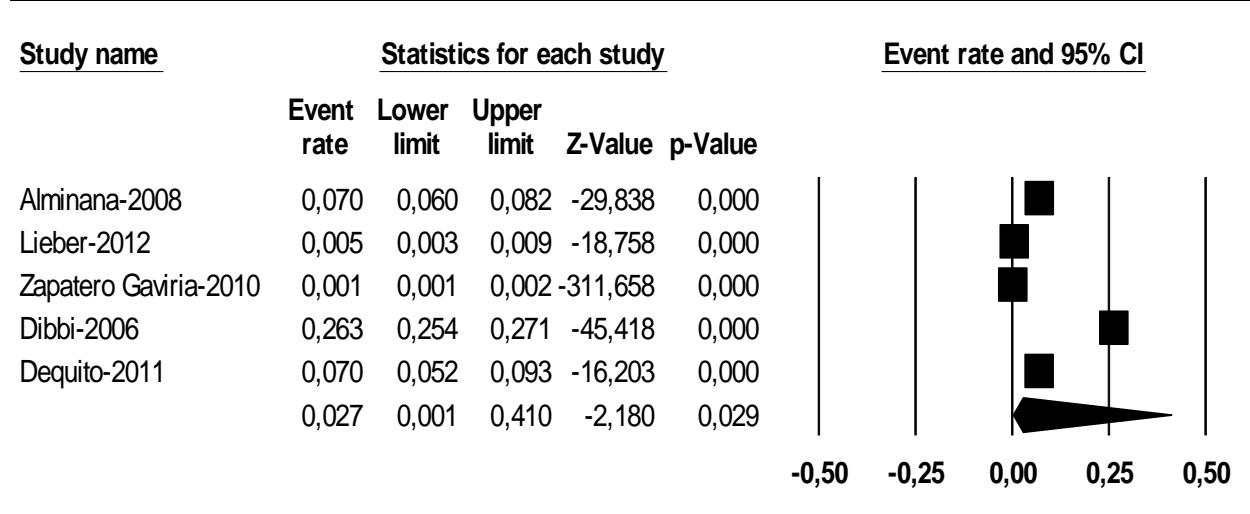
**Gráfico 21.** Prevalência de overdose/intoxicações não intencionais por medicamentos de acordo com a faixa etária. AI: adultos e idosos; C: crianças; I: idosos; SR: sem restrição de faixa etária.

De acordo com a forma de coleta, as maiores prevalências de OV foram detectadas por meio de entrevistas (1,6%, IC 95%: 0,3 – 7,5%) e pesquisa em base de dados (0,9%, IC 95%: 0,9 – 0,9%), como observado no Gráfico 22.



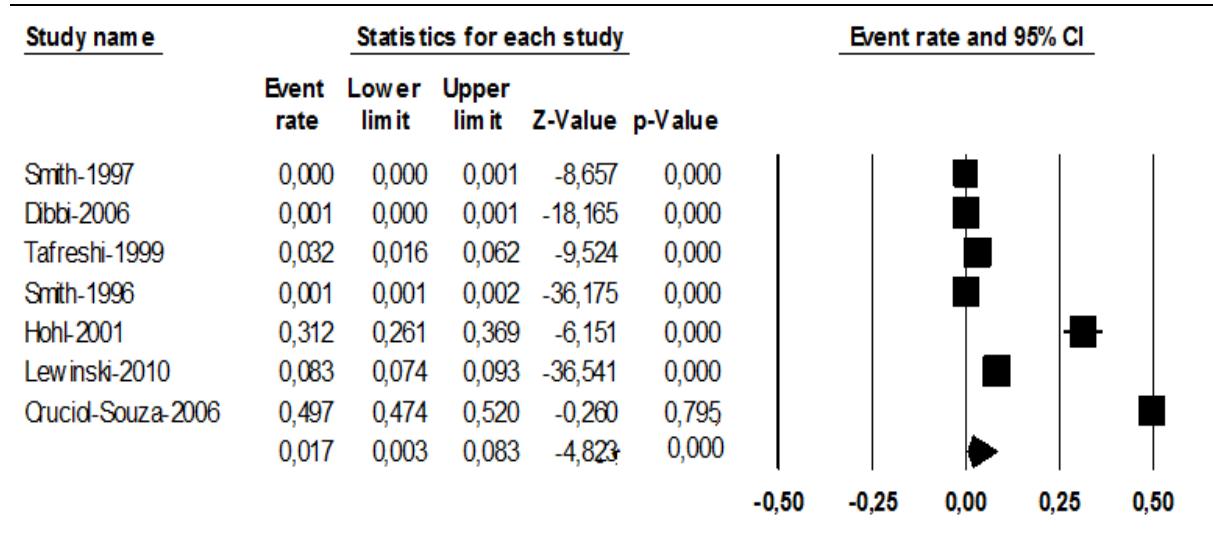
**Gráfico 22.** Prevalência de overdose/intoxicações não intencionais por medicamentos de acordo com a forma de coleta. E: entrevistas; E RP: entrevistas e revisão de prontuários; N RP: notificações e revisão de prontuários; PBD: pesquisa em base de dados; RP: revisão de prontuários.

A prevalência de danos ocasionados por erros de medicação (EM) foi de 2,7% (IC 95%: 0,1 – 41,0%), como representado no Gráfico 23.



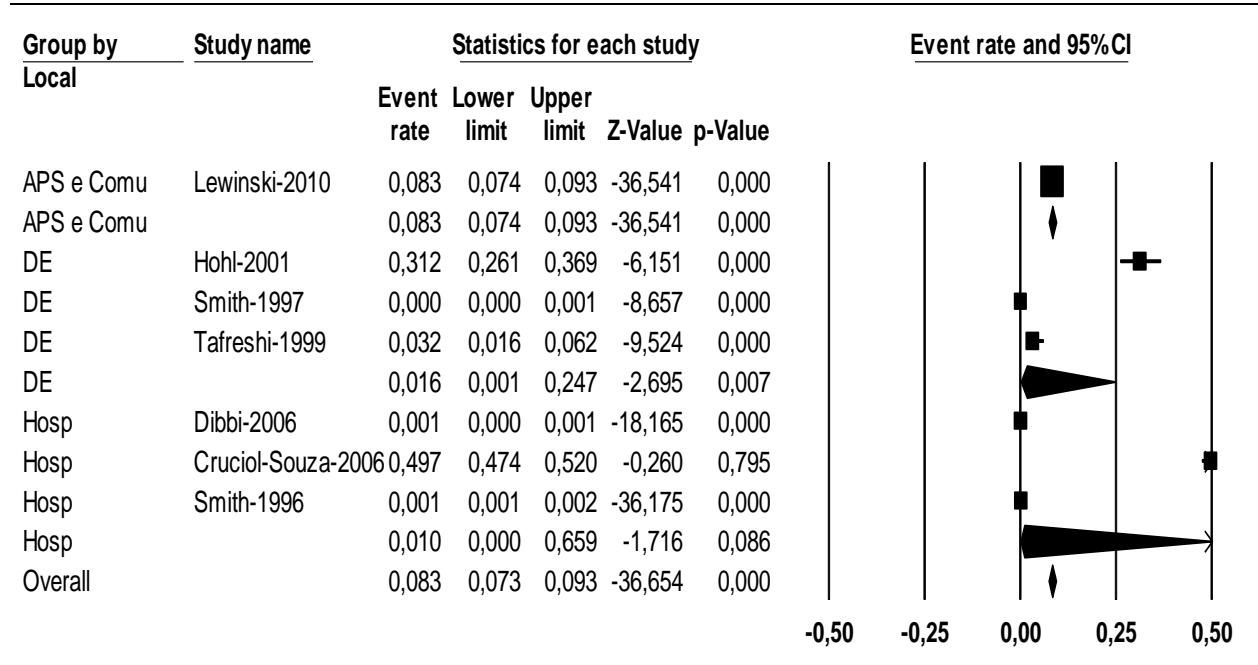
**Gráfico 23.** Prevalência de danos ocasionados por erros de medicação.

No que se refere à prevalência de danos ocasionados por interações medicamentosas (IM), observa-se no Gráfico 24, que a prevalência de IM foi de 1,7% (IC 95%: 0,3 – 8,3%).



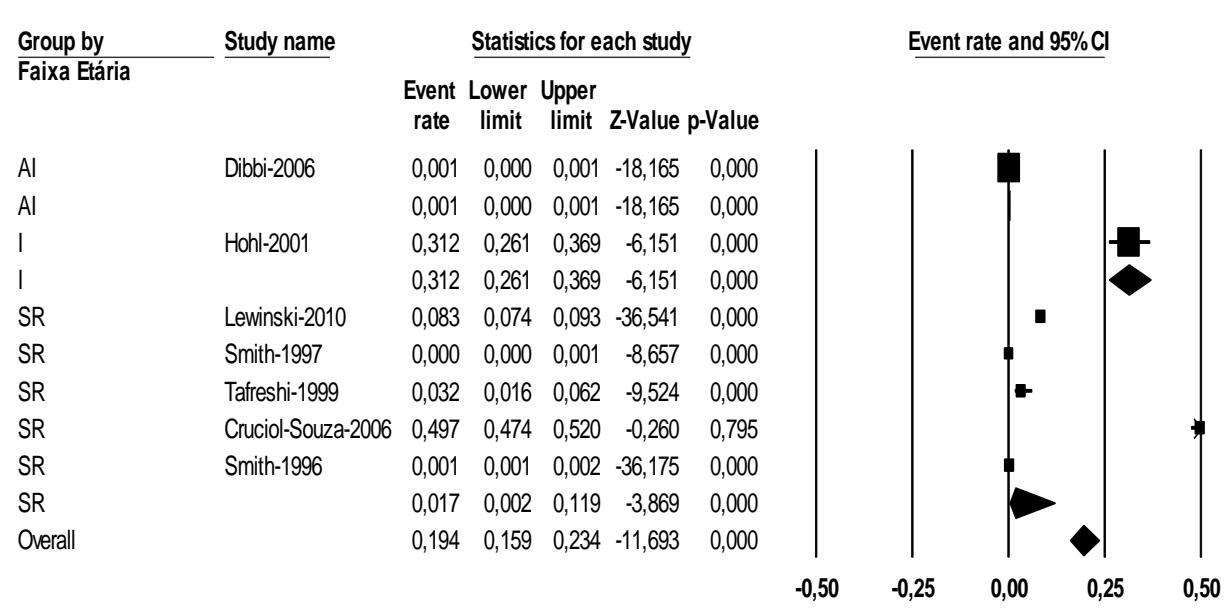
**Gráfico 24.** Prevalência de danos ocasionados por interações medicamentosas.

No Gráfico 25, que representa a prevalência de IM por ponto de atenção à saúde, observa-se que a prevalência na atenção primária à saúde foi de 8,3% (IC 95%: 7,4% - 9,3%), em serviços de emergência foi de 1,6% (IC 95%: 0,1 – 24,7%) e em hospitais foi de 1,0% (IC 95%: 0,0 – 65,9%).



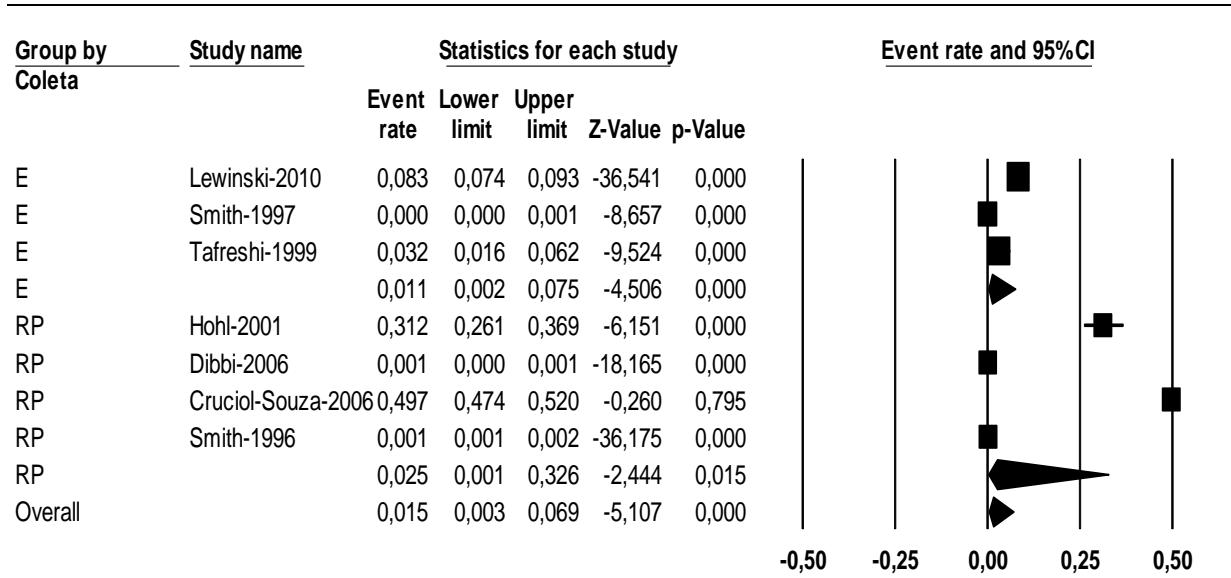
**Gráfico 25.** Prevalência de danos ocasionados por interações medicamentosas de acordo com o ponto de atenção à saúde. APS e Comu: atenção primária à saúde e comunidade; DE: serviços de emergência; Hosp: hospitais.

Observa-se no Gráfico 26, que representa a prevalência de danos ocasionados por IM de acordo com a faixa etária, que os idosos apresentaram a maior prevalência (31,2%, IC 95%: 26,1 – 36,9%), seguido da população sem restrição de faixa etária (1,7%, IC 95%: 0,2 – 11,9%) e adultos e idosos (0,1%, IC 95%: 0,0 – 0,1%).



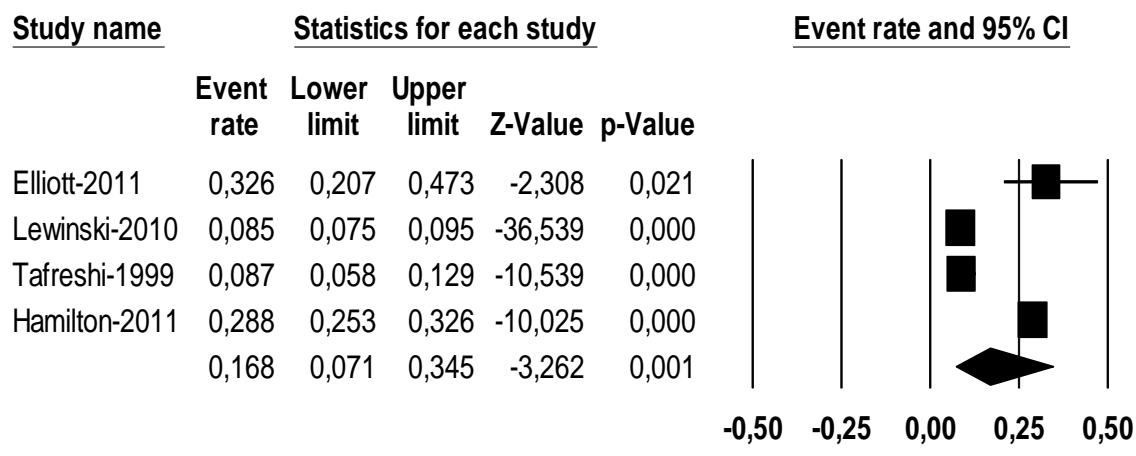
**Gráfico 26.** Prevalência de danos ocasionados por interações medicamentosas de acordo com a faixa etária. AI: adultos e idosos; I: idosos; SR: sem restrição de faixa etária.

Ao analisar a prevalência de danos ocasionados por IM de acordo com a forma de coleta, observa-se, no Gráfico 27, que a prevalência detectada por meio de revisão de prontuários foi de 2,5% (IC 95%: 0,1 – 32,6%) e por meio de entrevistas foi de 1,1% (IC 95%: 0,2 – 7,5%).

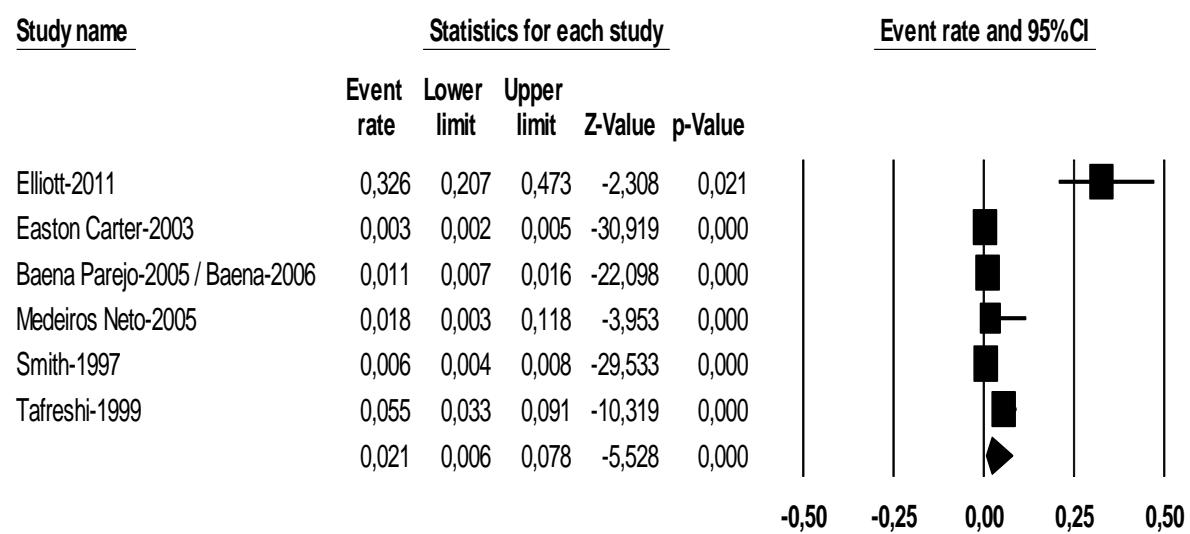


**Gráfico 27.** Prevalência de danos ocasionados por interações medicamentosas de acordo com a forma de coleta. E: entrevistas; RP: revisão de prontuários.

A prevalência de danos ocasionados devido ao uso de medicamentos inapropriados (Gráfico 28) e de medicamentos desnecessários (Gráfico 29) foi de 16,8% (IC 95%: 7,1 – 34,5%) e 2,1% (IC 95%: 0,6 – 7,8%), respectivamente.

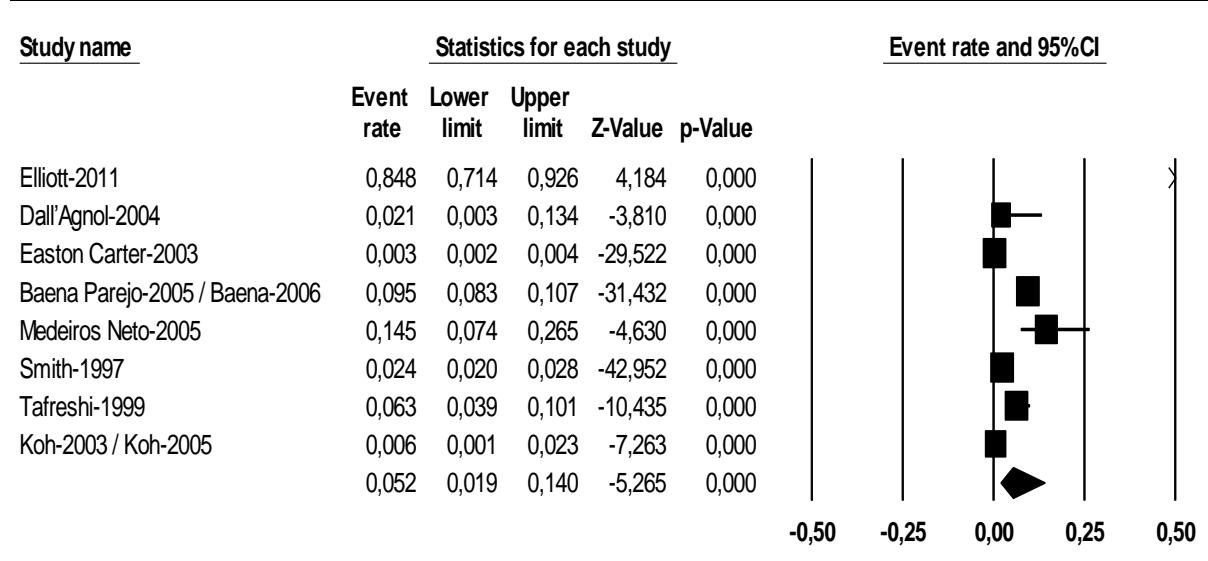


**Gráfico 28.** Prevalência de danos ocasionados por medicamentos inapropriados.



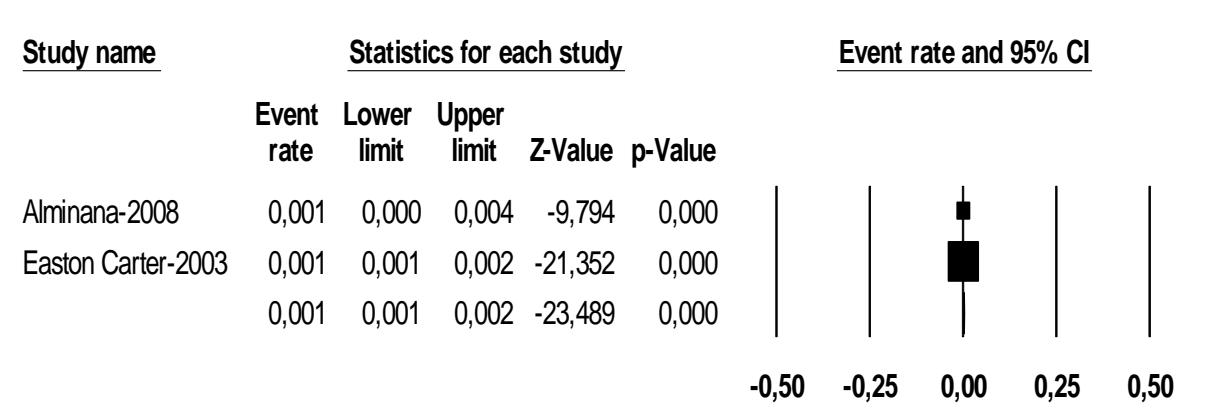
**Gráfico 29.** Prevalência de danos ocasionados por medicamentos desnecessários.

Observa-se, no Gráfico 30, que 5,2% (IC 95%: 1,9 – 14,0%) dos pacientes sofrem danos devido à omissão de tratamento (OT).



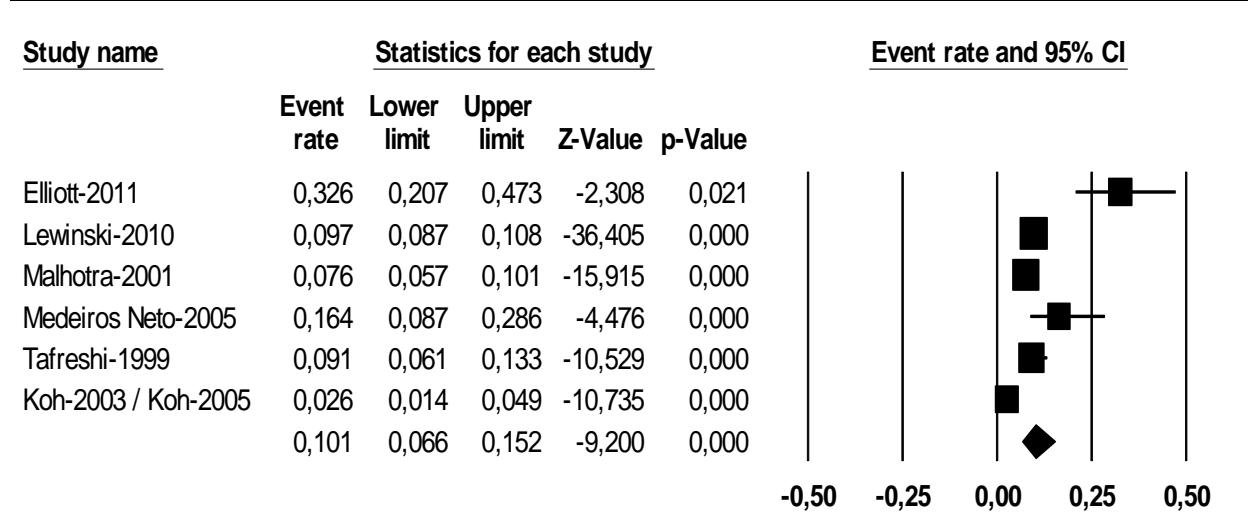
**Gráfico 30.** Prevalência de danos ocasionados por omissão de tratamento.

A prevalência de danos ocasionados devido à redução abrupta de dose ou interrupção do tratamento (RD) foi de 0,1% (IC 95%: 0,1 – 0,2%), como observado no Gráfico 31.



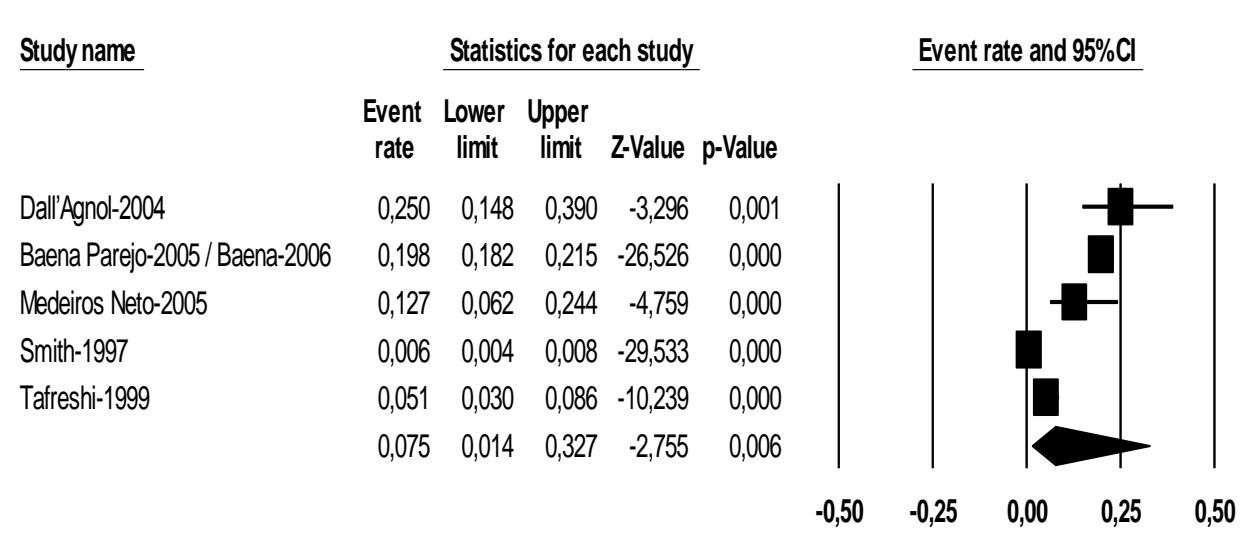
**Gráfico 31.** Prevalência de danos ocasionados por redução abrupta de dose ou interrupção do tratamento.

Observa-se no Gráfico 32, que a prevalência de danos ocasionados por não adesão ao tratamento (NA) é 10,1% (IC 95%: 6,6 – 15,2%).



**Gráfico 32.** Prevalência de danos ocasionados por não adesão ao tratamento.

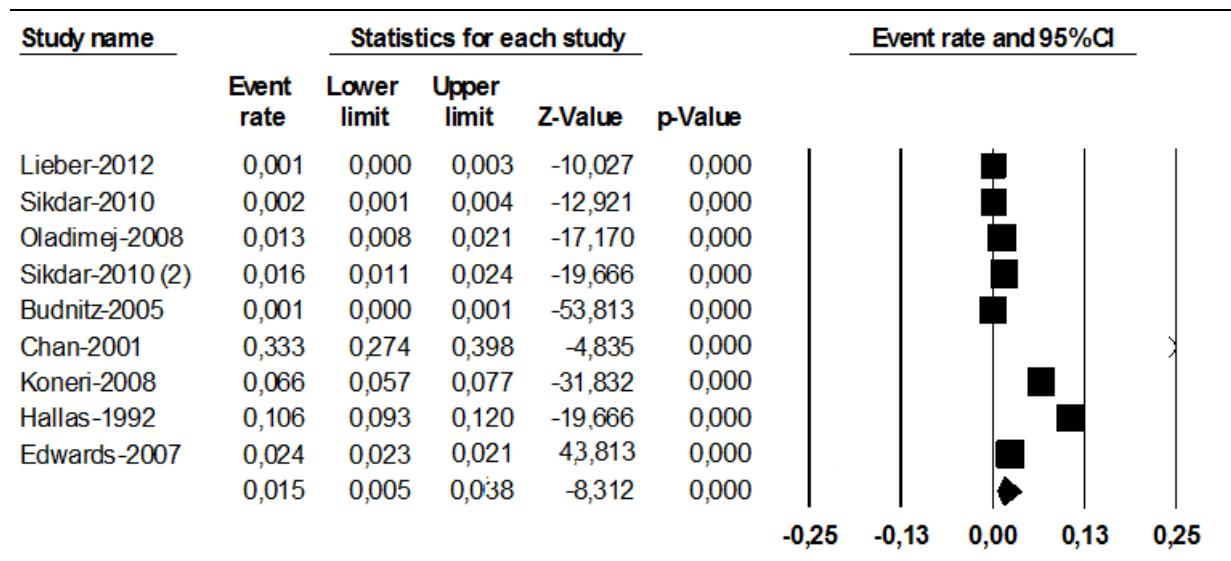
O Gráfico 33 representa a prevalência de danos ocasionados por falha terapêutica/inefetividade (FT). Observa-se que 7,5% (IC 95%: 1,4 – 32,7%) dos pacientes sofrem dano devido à FT.



**Gráfico 33.** Prevalência de danos ocasionados por falha terapêutica/inefetividade.

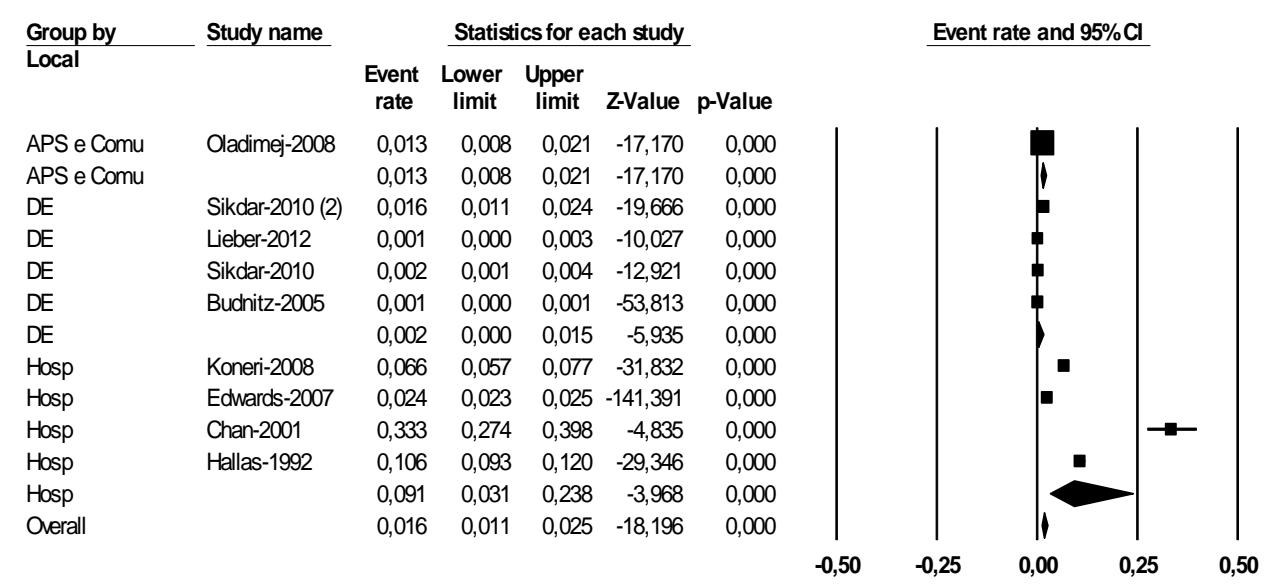
#### 4.2.3.2 Meta-análises da prevalência de hospitalizações ocasionadas por medicamentos

A prevalência de pacientes hospitalizados devido a EAM foi de 1,5% (IC 95%: 0,5 – 3,8%), como observado no Gráfico 34.



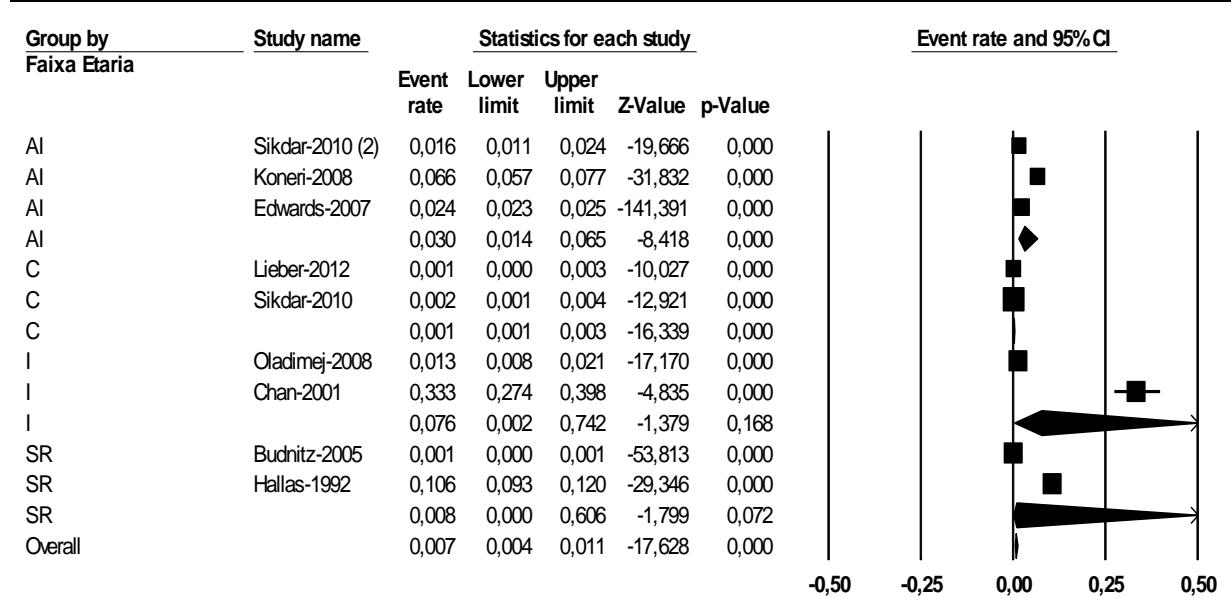
**Gráfico 34.** Prevalência de hospitalizações devido a eventos adversos a medicamentos.

Quando se analisa a prevalência de hospitalizações devido a EAM de acordo com os pontos de atenção à saúde, observa-se que 9,1% (IC 95%: 3,1 – 23,8%) dos pacientes assistidos em hospitais, 1,3% (IC 95%: 0,8 – 2,1%) dos pacientes da atenção primária à saúde e comunidade e 0,2% (IC 95%: 0,0 – 1,5%) dos pacientes atendidos em serviços de emergência foram hospitalizados devido a EAM, como observado no Gráfico 35.



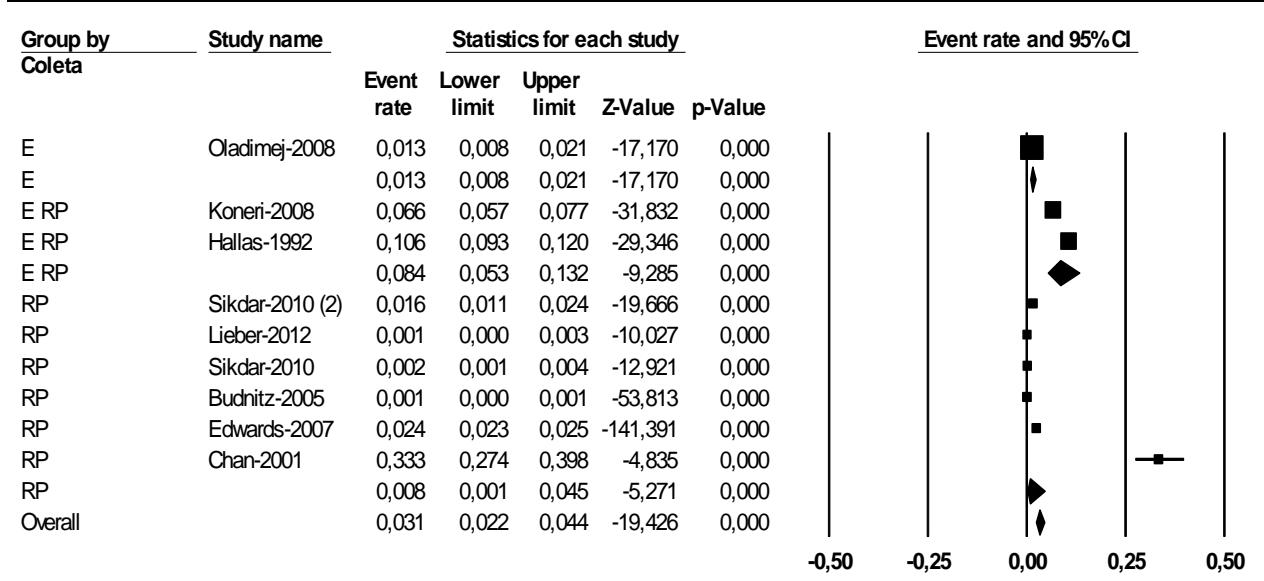
**Gráfico 35.** Prevalência de hospitalizações devido a eventos adversos a medicamentos por ponto de atenção à saúde. APS e Comu: atenção primária à saúde e comunidade; DE: serviços de emergência; Hosp: hospitais.

De acordo com a faixa etária, a maior prevalência de hospitalizações por EAM foi observada em idosos (7,6%, IC 95%: 0,2 – 74,2%), seguido dos adultos e idosos (3,0%, IC 95%: 1,4 – 6,5%), da população sem restrição de faixa etária (0,8%, IC 95%: 0,0 – 60,6%) e das crianças (0,1%, IC 95%: 0,1 – 0,3%), como observado no Gráfico 36.



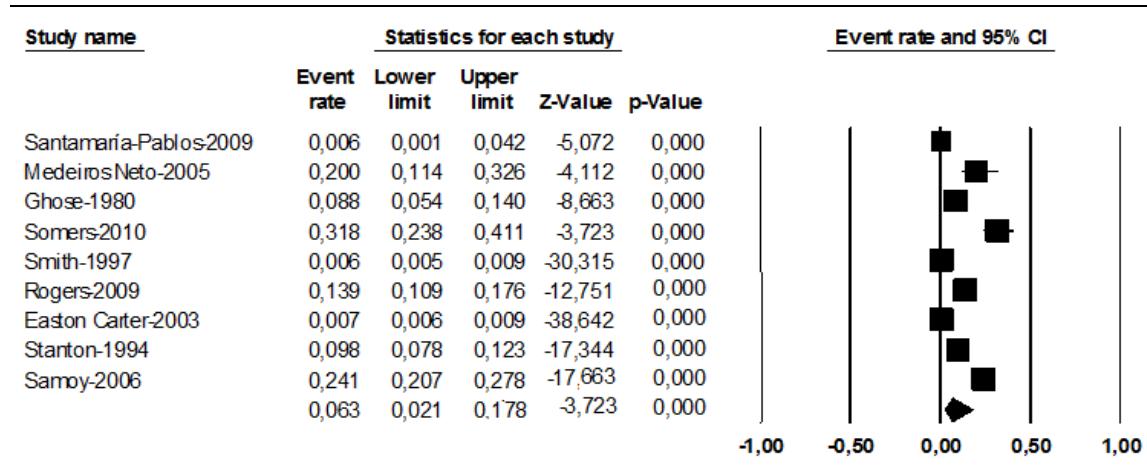
**Gráfico 36.** Prevalência de hospitalizações devido a eventos adversos a medicamentos por faixa etária. AI: adultos e idosos; C: crianças; I: idosos; SR: sem restrição de faixa etária.

Ao analisar a prevalência de hospitalizações devido a EAM de acordo com a forma de coleta (Gráfico 37), observa-se que a prevalência foi maior quando detectado por meio de entrevistas e revisão de prontuários (8,4%, 5,3-13,2%), seguido de entrevistas (1,3%, 0,8-2,1%) e revisão de prontuários (0,8%, 0,1-4,5%).



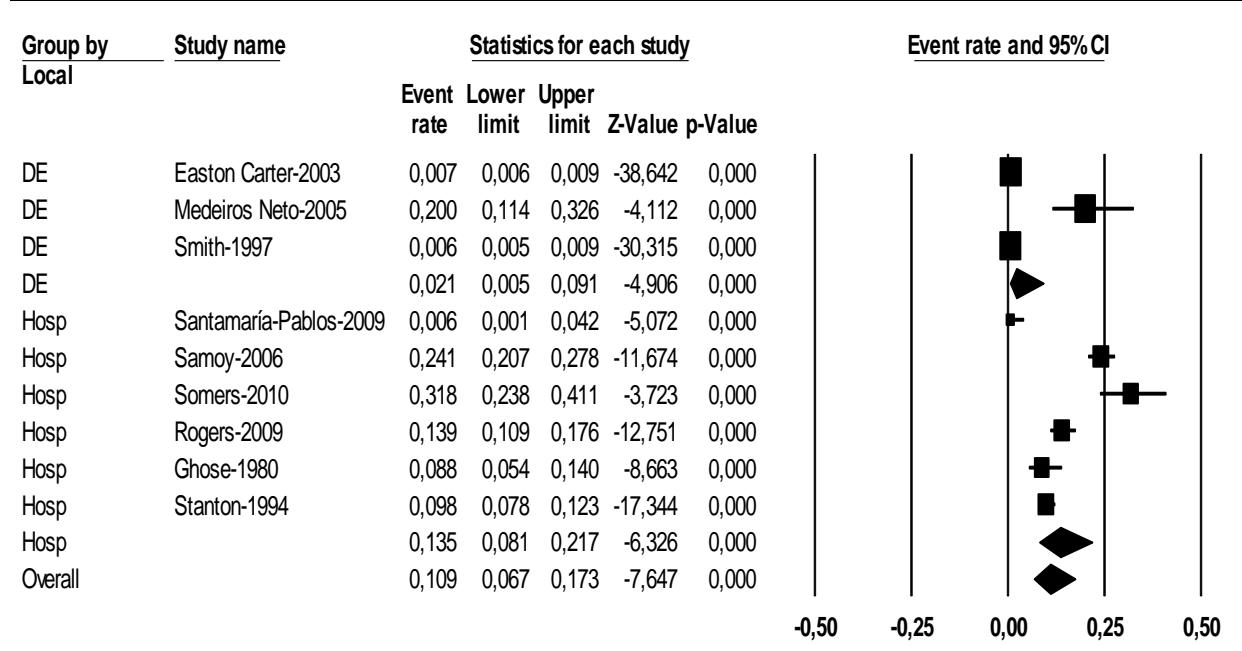
**Gráfico 37.** Prevalência de hospitalizações devido a eventos adversos a medicamentos por forma de coleta. E: entrevistas; E RP: entrevistas e revisão de prontuários; RP: revisão de prontuários.

No que diz respeito à prevalência de hospitalizações devido a PRM, observa-se no Gráfico 38 que 6,3% (IC 95%: 2,1 – 17,8%) dos pacientes são hospitalizados devido a PRM.



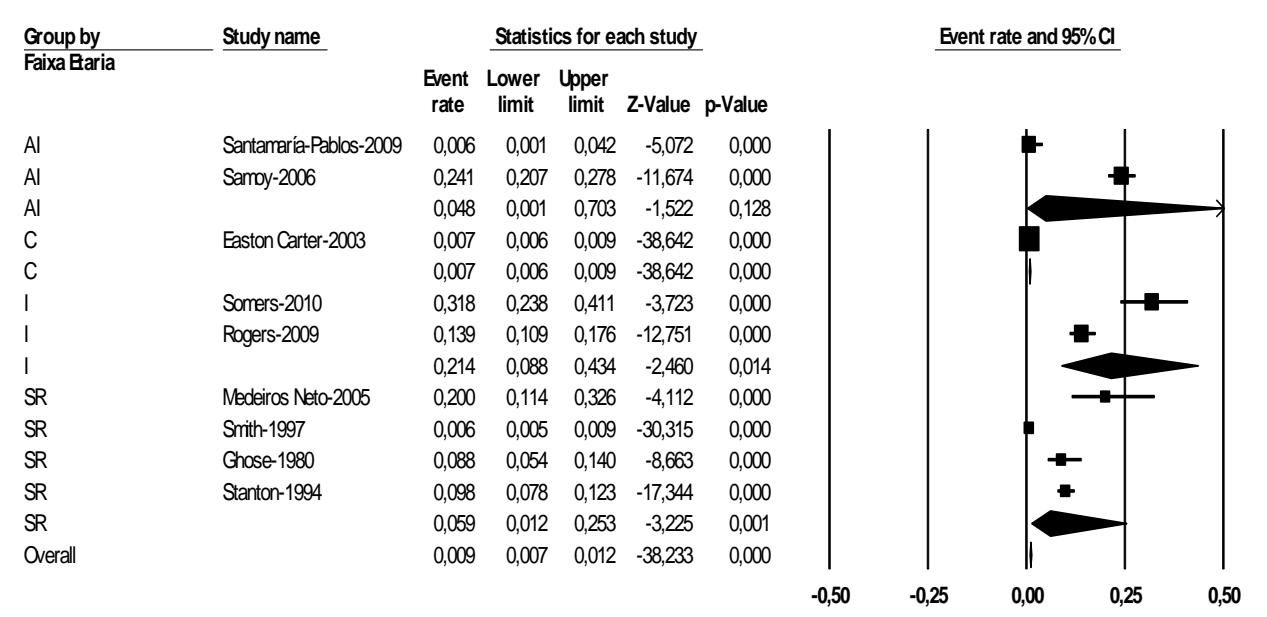
**Gráfico 38.** Prevalência de hospitalizações devido a problemas relacionados a medicamentos.

Analisando-se a prevalência de hospitalizações devido a PRM por ponto de atenção à saúde observa-se, no Gráfico 39, que 13,5% (IC 95%: 8,1 – 21,7%) dos pacientes assistidos em hospitais e 2,1% (IC 95%: 0,5 – 9,1%) dos pacientes atendidos em serviços de emergência foram hospitalizados devido a PRM.



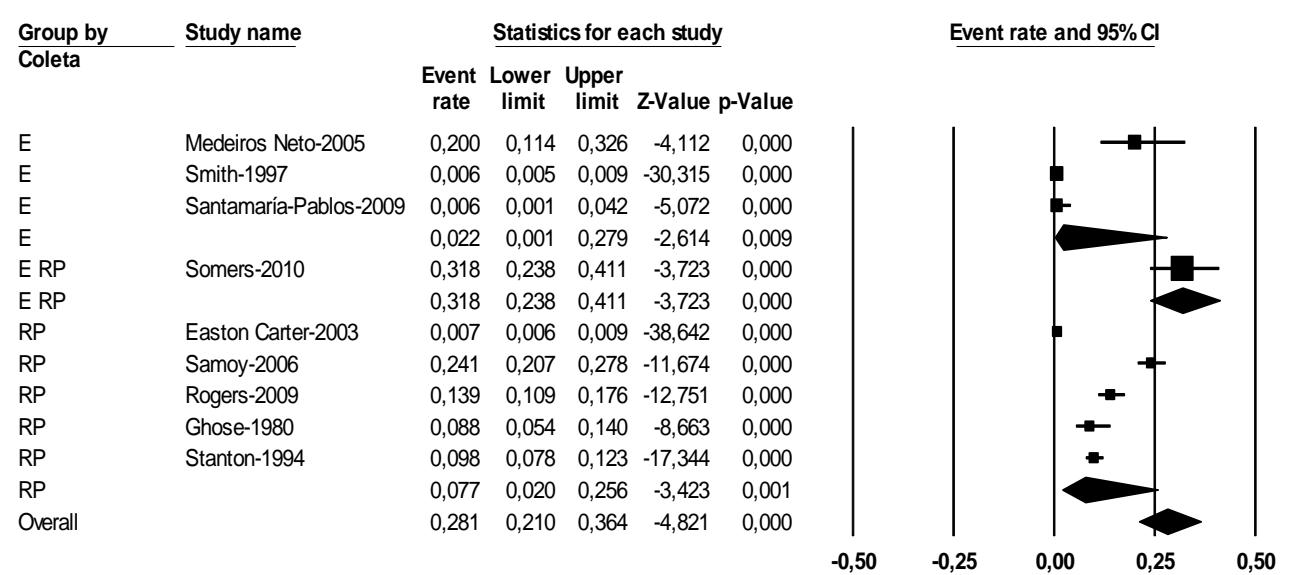
**Gráfico 39.** Prevalência de hospitalizações devido a problemas relacionados a medicamentos por ponto de atenção à saúde. DE: serviços de emergência; Hosp: hospitais.

Observa-se no Gráfico 40, que representa a prevalência de hospitalizações devido a PRM de acordo com a faixa etária, que os idosos apresentaram a maior prevalência (21,4%, IC 95%: 8,8 – 43,4%), seguido da população sem restrição de faixa etária (5,9%, IC 95%: 1,2 – 25,3%), adultos e idosos (4,8%, IC 95%: 0,1 – 70,3%) e crianças (0,7%, IC 95%: 0,6 – 0,9%).



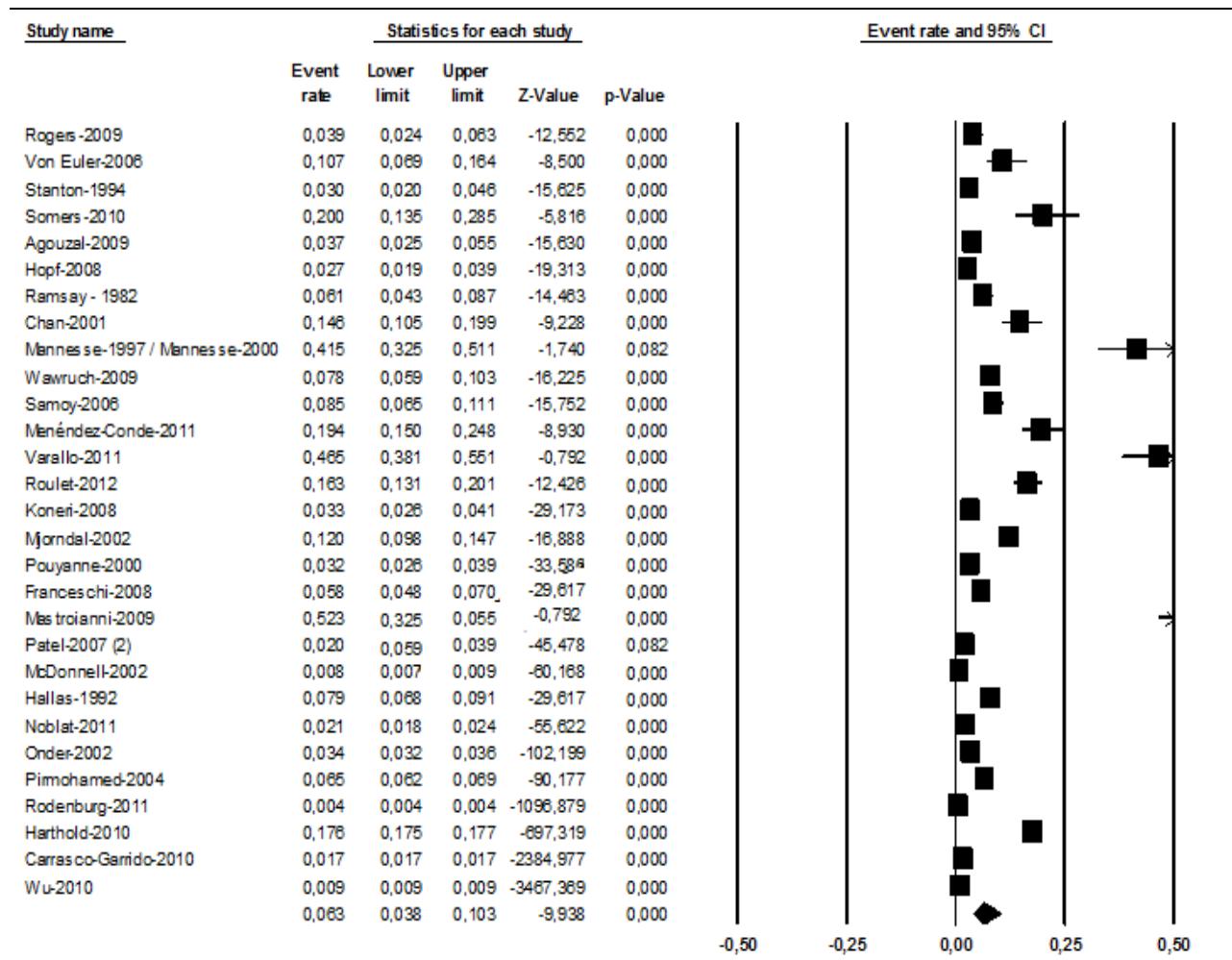
**Gráfico 40.** Prevalência de hospitalizações devido a problemas relacionados a medicamentos por faixa etária. AI: adultos e idosos; C: crianças; I: idosos; SR: sem restrição.

O Gráfico 41 representa a prevalência de hospitalizações devido a PRM de acordo com a forma de coleta. Observa-se que quando detectada por meio de revisão de prontuários a prevalência foi de 7,7% (IC 95%: 2,0 – 25,6%), quando detectada por meio de entrevistas foi de 2,2% (0,1 – 27,9%) e quando detectada por meio de entrevistas e revisão de prontuários foi de 31,8% (IC 95%: 23,8 – 41,1%).



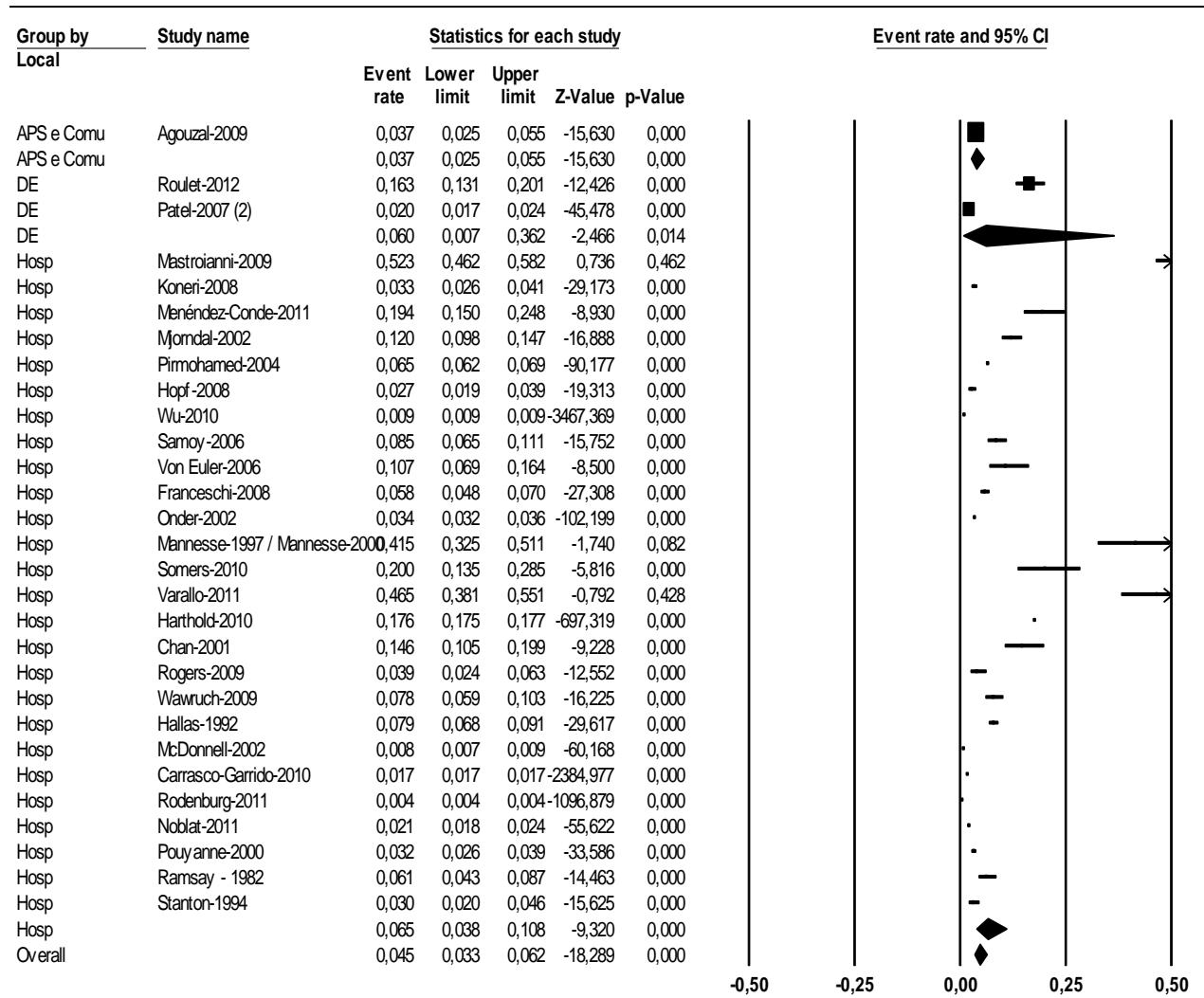
**Gráfico 41.** Prevalência de hospitalizações devido a problemas relacionados a medicamentos por forma de coleta. E: entrevistas; E RP: entrevistas e revisão de prontuários; RP: revisão de prontuários.

A prevalência de hospitalizações devido a RAM foi de 6,3% (IC 95%: 3,8 – 10,3%), como representado no Gráfico 42.



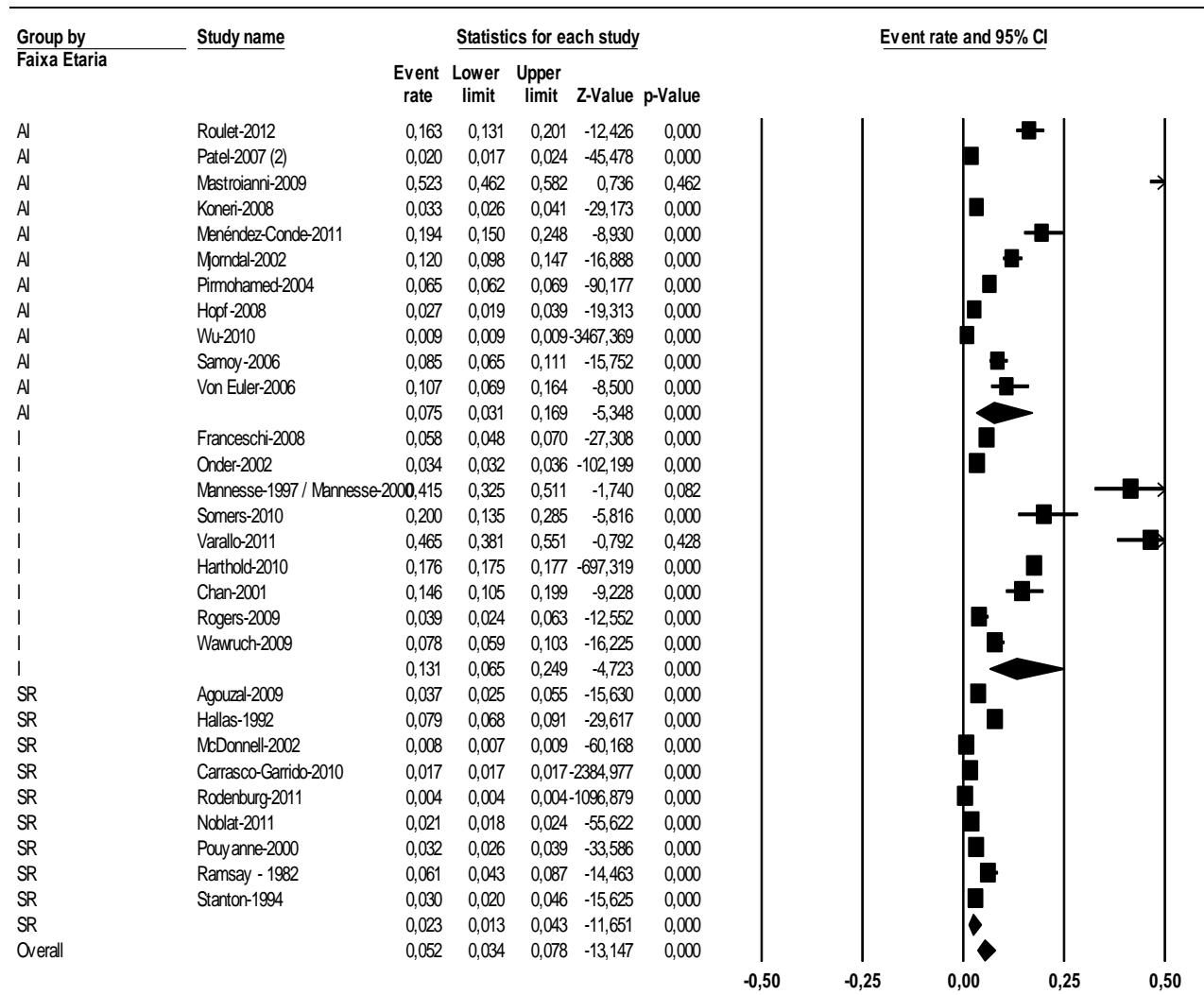
**Gráfico 42.** Prevalência de hospitalizações devido a reações adversas a medicamentos.

Ao analisar a prevalência de hospitalizações devido a RAM por ponto de atenção à saúde (Gráfico 43), observa-se que 6,5% (IC 95%: 3,8 – 10,8%) dos pacientes em hospitais, 6,0% (IC 95%: 0,7 – 36,2%) dos pacientes atendidos em serviços de emergência e 3,7% (IC 95%: 2,5 – 5,5%) dos pacientes da atenção primária à saúde foram hospitalizados devido a RAM.



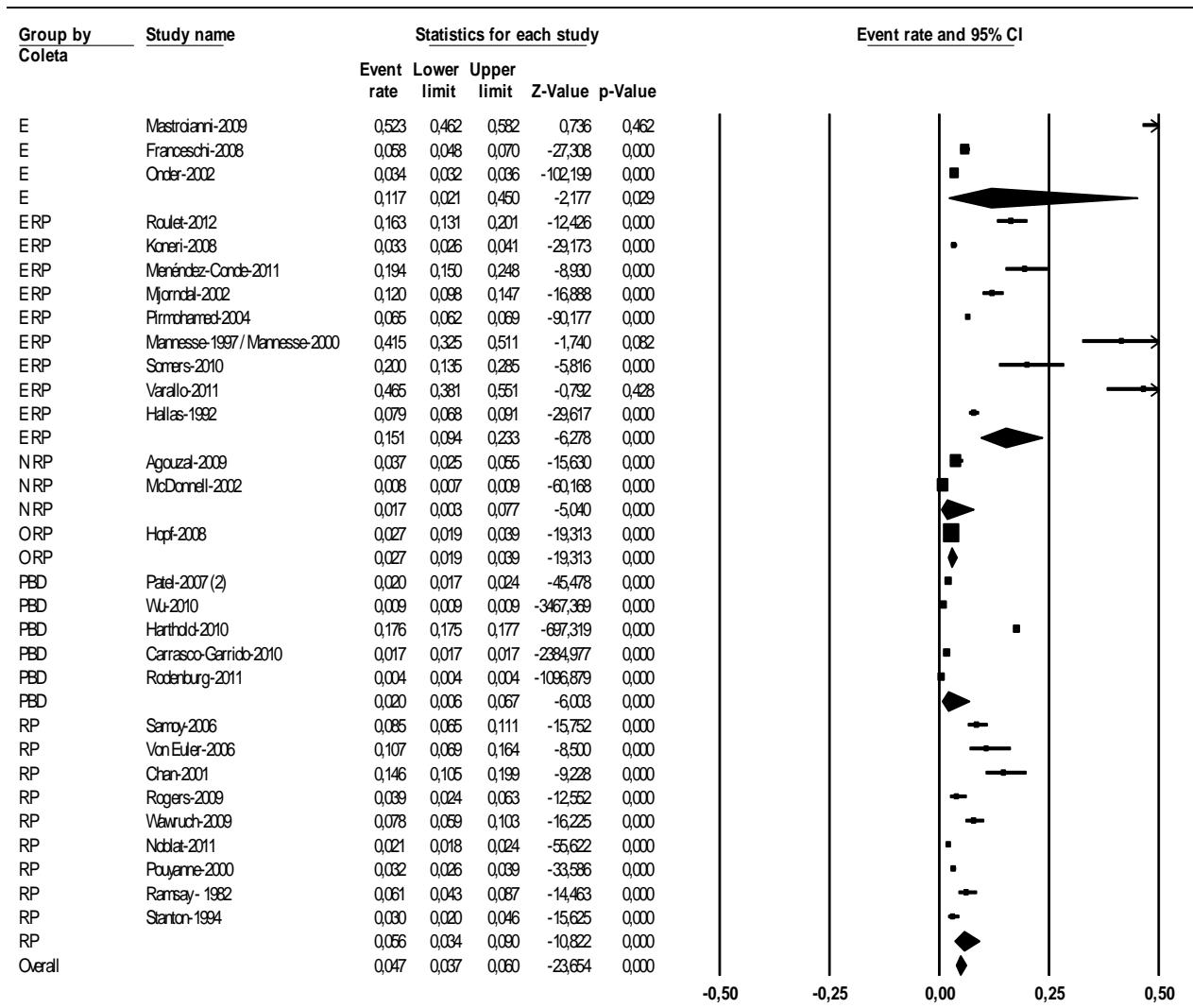
**Gráfico 43.** Prevalência de hospitalizações devido a reações adversas a medicamentos por ponto de atenção à saúde. APS e Comu: atenção primária à saúde e comunidade; DE: serviços de emergência; Hosp: hospitais.

A prevalência de hospitalizações devido a RAM por faixa etária é apresentada no Gráfico 44, no qual se observa que os idosos possuíram uma prevalência de 13,1% (IC 95%: 6,5 – 24,9%), adultos e idosos 7,5% (IC 95%: 3,1 – 16,9%) e a população sem restrição de faixa etária 2,3% (IC 95%: 1,3 – 4,3%).



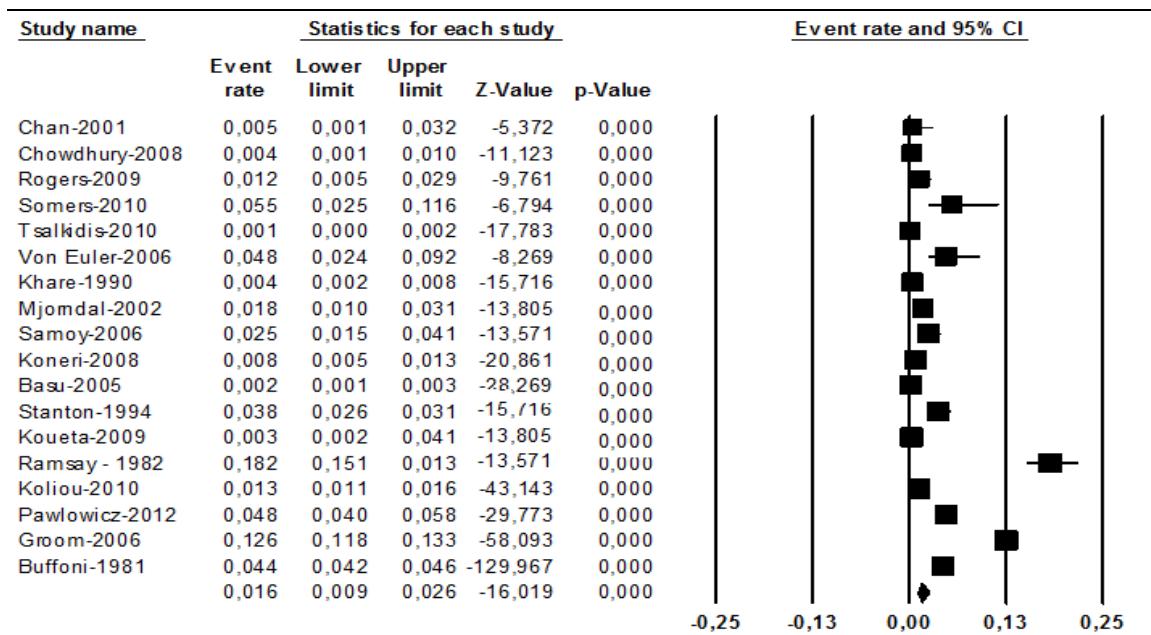
**Gráfico 44.** Prevalência de hospitalizações devido a reações adversas a medicamentos por faixa etária. AI: adultos e idosos; I: idosos; SR: sem restrição de faixa etária.

De acordo com a forma de coleta, observa-se no Gráfico 45 que as maiores prevalências de hospitalizações devido a RAM foram detectadas por meio de entrevistas e revisão de prontuários (15,1%, IC 95%: 9,4 – 23,3%) e entrevistas (11,7%, IC 95%: 2,1 – 45,0%).

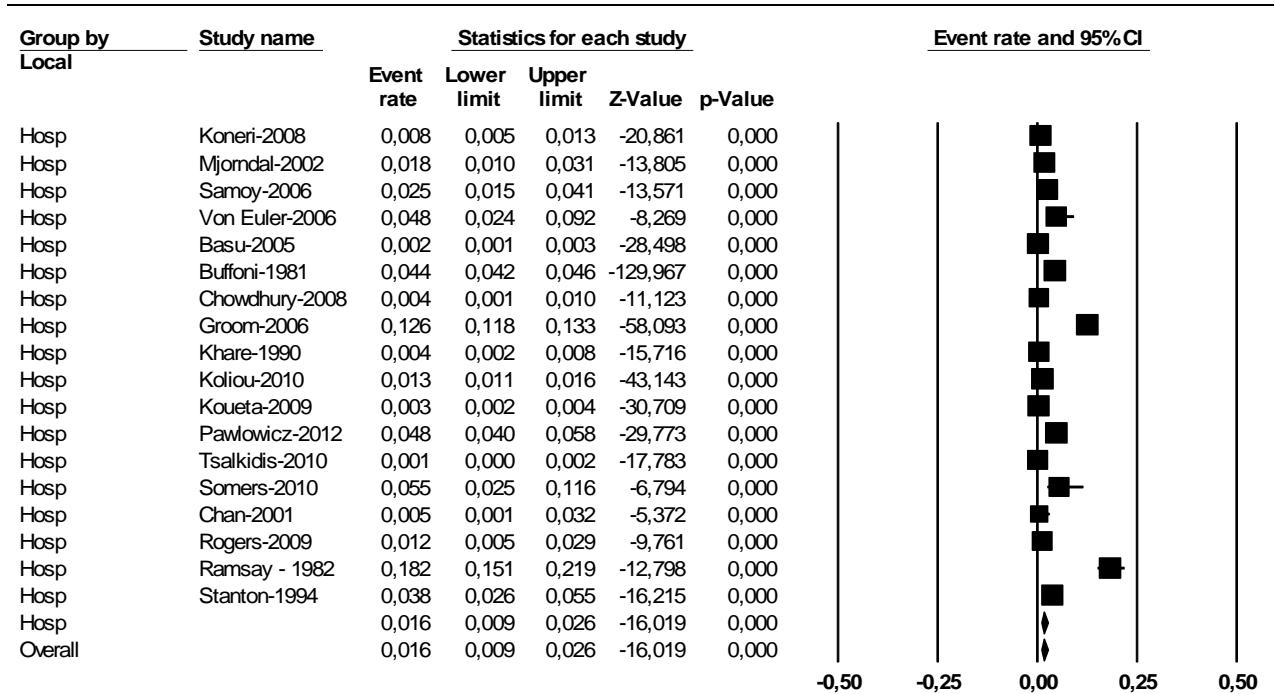


**Gráfico 45.** Prevalência de hospitalizações devido a reações adversas a medicamentos por forma de coleta. E: entrevistas; E RP: entrevistas e revisão de prontuários; N RP: notificações e revisão de prontuários; O RP: observação direta e revisão de prontuários; PBD: pesquisa em base de dados; RP: revisão de prontuários.

Em se tratando de hospitalizações devido a overdose não intencionais por medicamentos (OV), observa-se no Gráfico 46 que a prevalência foi de 1,6% (IC 95%: 0,9 – 2,6%). Além disso, observa-se no Gráfico 47, que todos os estudos avaliando a prevalência de hospitalização de OV foram realizados em hospitais.

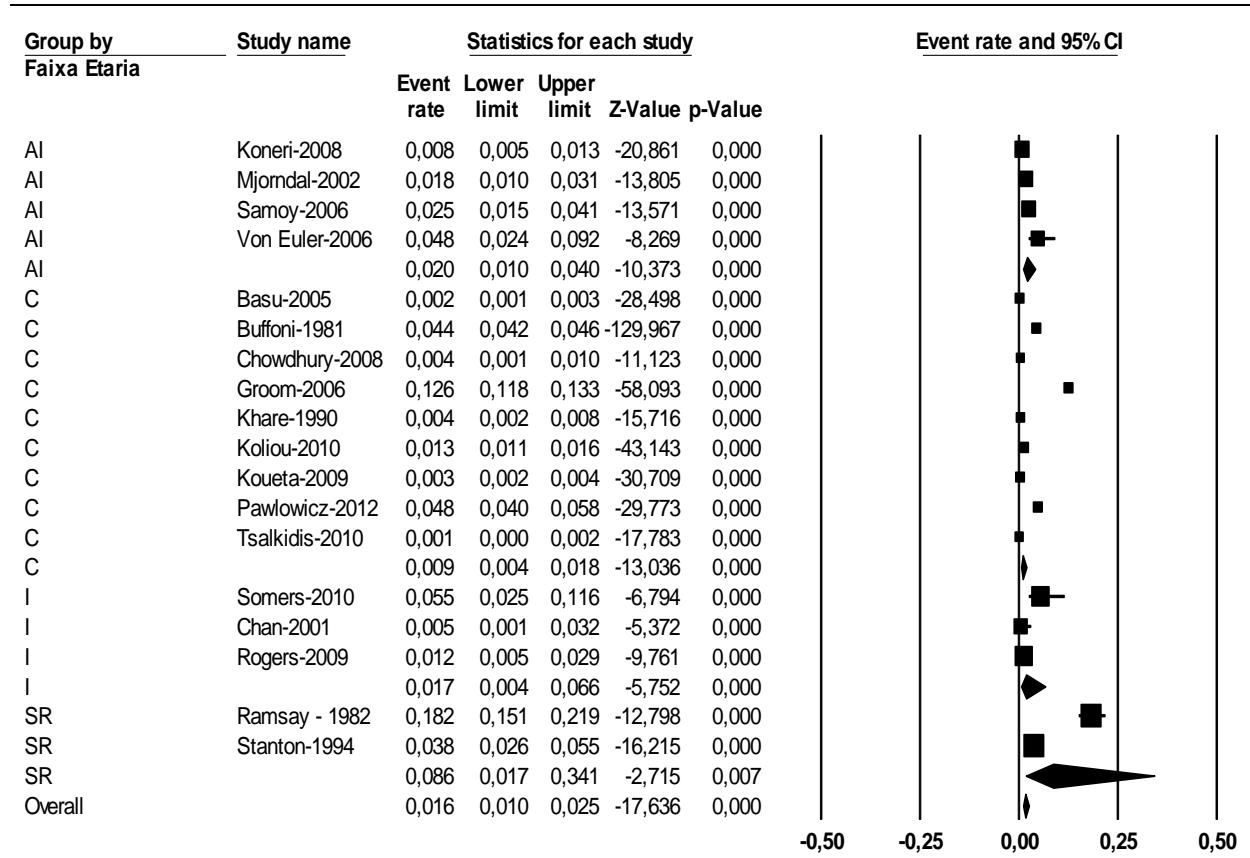


**Gráfico 46.** Prevalência de hospitalizações devido a overdose não intencionais por medicamentos.



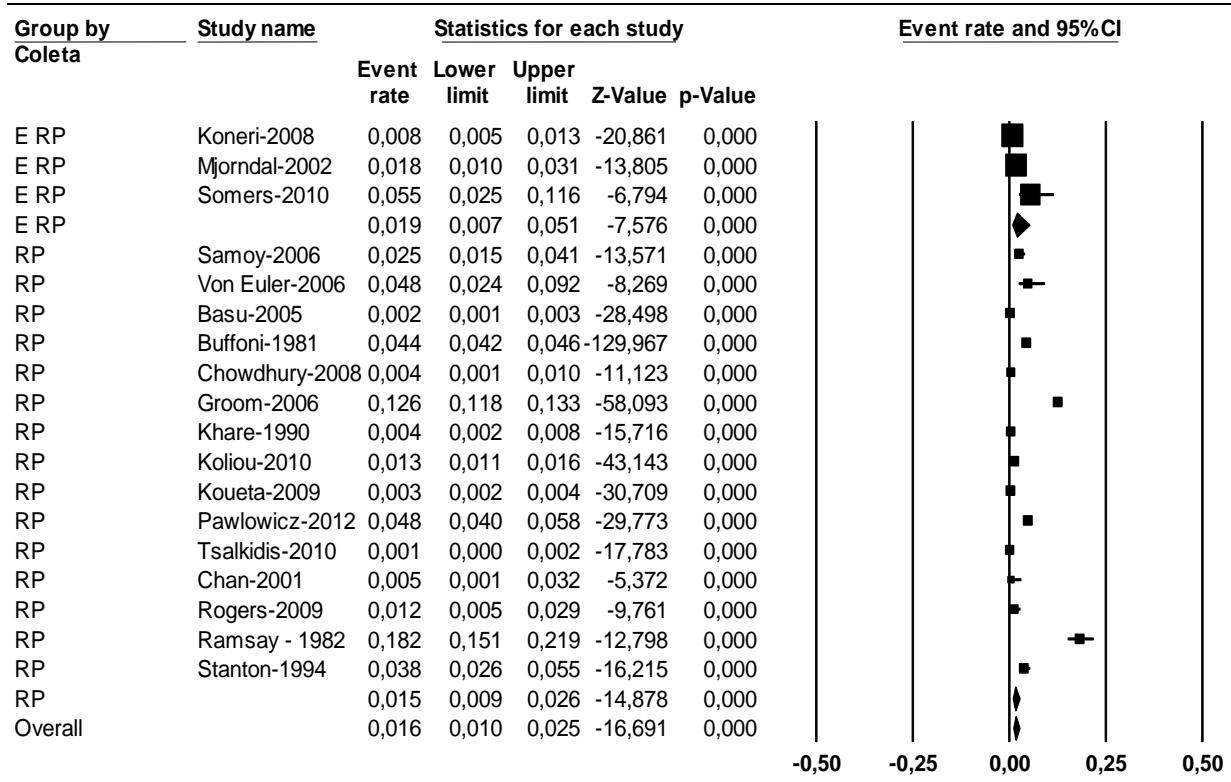
**Gráfico 47.** Prevalência de hospitalizações devido a overdose não intencionais por medicamentos por ponto de atenção à saúde. Hosp: hospitais.

Observa-se no Gráfico 48, que representa a prevalência de hospitalizações devido a overdose não intencionais por medicamentos por faixa etária, que a população sem restrição de faixa etária possui a maior prevalência (8,6%, IC 95%: 1,7 – 34,1%), seguido dos adultos e idosos (2,0%, IC 95%: 1,0 – 4,0%), idosos (1,7%, IC 95%: 0,4 – 6,6%) e crianças (0,9%, IC 95%: 0,4 – 1,8%).



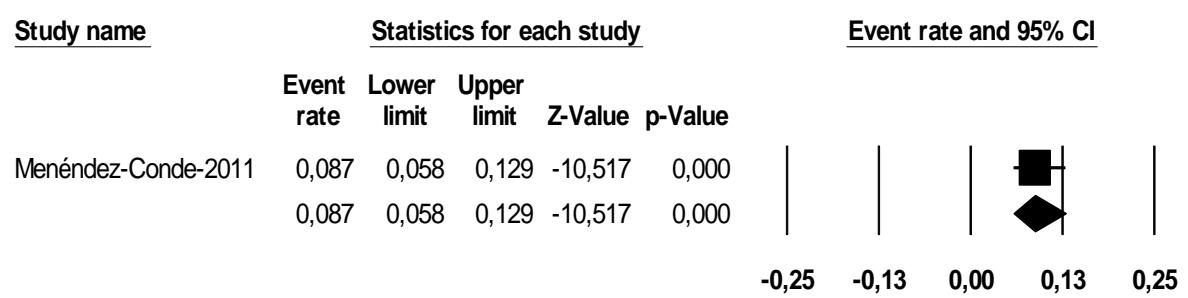
**Gráfico 48.** Prevalência de hospitalizações devido a overdose não intencionais por medicamentos por faixa etária. AI: adultos e idosos; C: crianças; I: idosos; SR: população sem restrição de faixa etária.

O Gráfico 49 representa a prevalência de hospitalizações devido a overdose não intencionais por medicamentos por forma de coleta. Observa-se que, quando detectada por meio de entrevistas e revisão de prontuários a prevalência foi de 1,9% (IC 95%: 0,7 – 5,1%) e quando detectada por revisão de prontuários a prevalência foi de 1,5% (IC 95%: 0,9 – 2,6%).



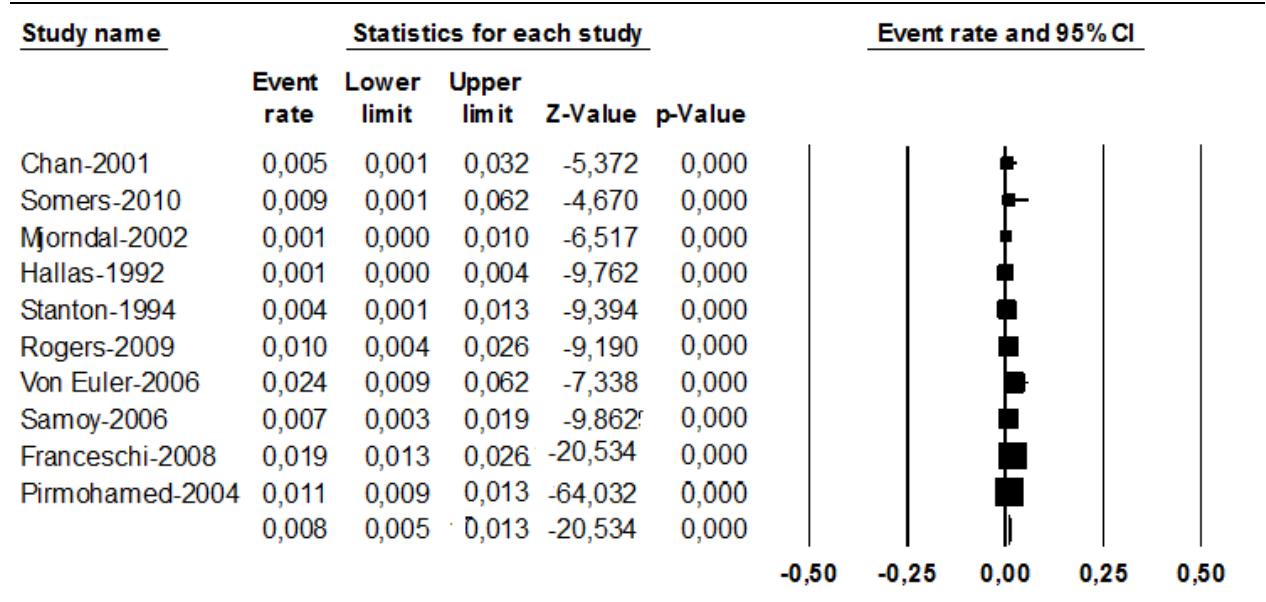
**Gráfico 49.** Prevalência de hospitalizações devido a overdose não intencionais por medicamentos por forma de coleta. E RP: entrevistas e revisão de prontuários; RP: revisão de prontuários.

A prevalência de hospitalizações devido a erros de medicação foi de 8,7% (IC 95%: 5,8 – 12,9%), como observado no Gráfico 50.

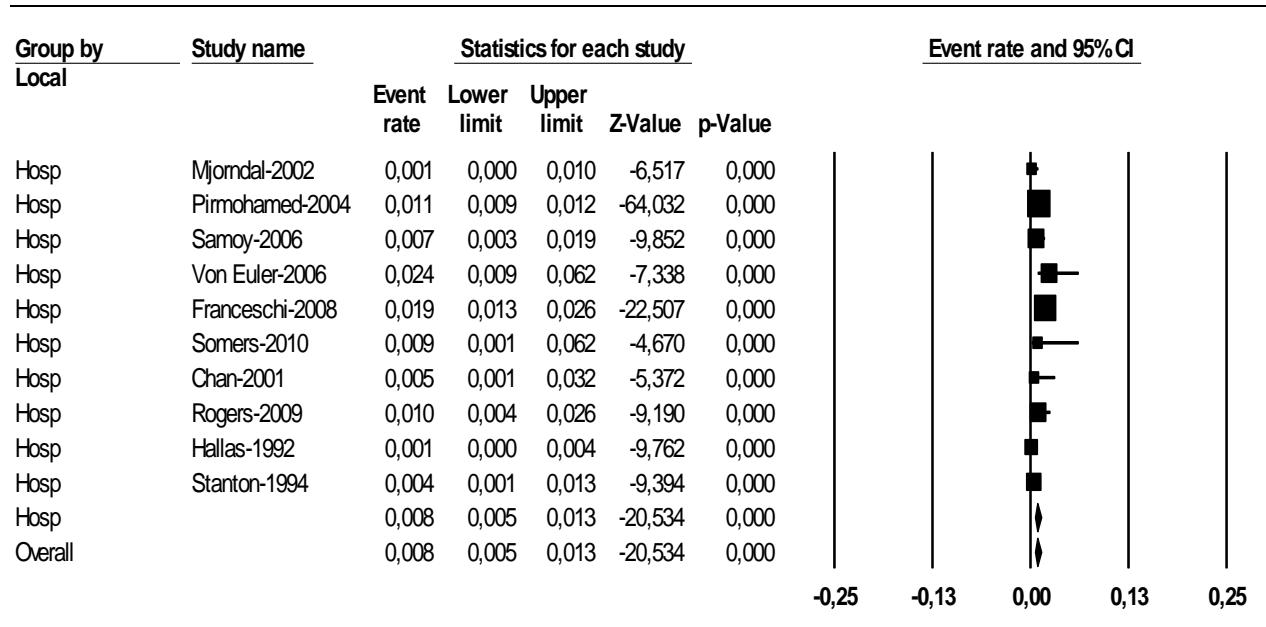


**Gráfico 50.** Prevalência de hospitalizações devido a erros de medicação.

No que se refere a interações medicamentosas (IM), observa-se no Gráfico 51 que a prevalência de hospitalizações devido a IM foi de 0,8% (IC 95%: 0,5 – 1,3%). Além disso, observa-se no Gráfico 52 que todos os estudos avaliavam hospitalizações devido a IM foram realizados em hospitais.

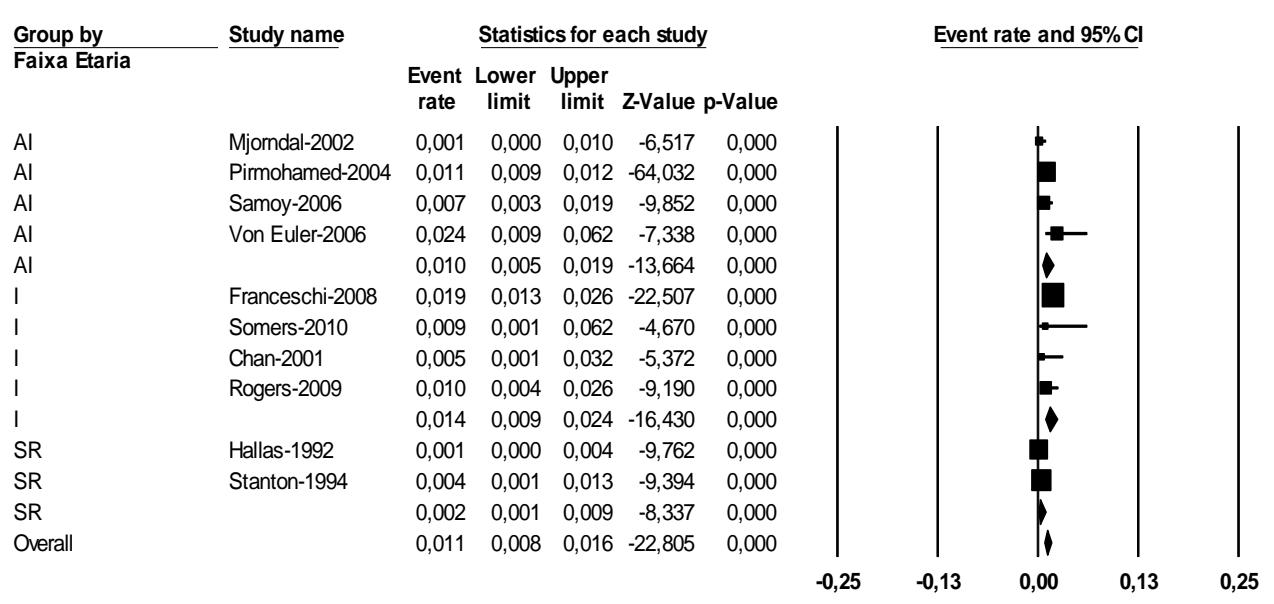


**Gráfico 51.** Prevalência de hospitalizações devido a interações medicamentosas



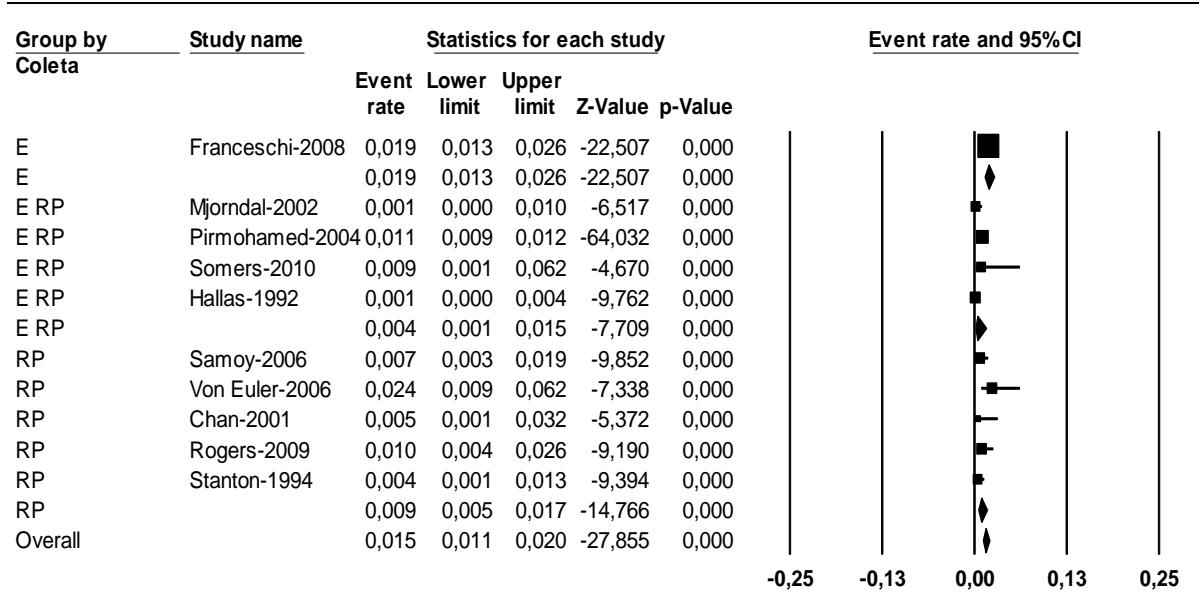
**Gráfico 52.** Prevalência de hospitalizações devido a interações medicamentosas por ponto de atenção à saúde. Hosp: hospitais.

Ao analisar a prevalência de hospitalizações devido a IM por faixa etária (Gráfico 53), observa-se que os idosos possuíram a maior prevalência (1,4%, IC 95%: 0,9 – 2,4%), seguido dos adultos e idosos (1,0%, IC 95%: 0,5 – 1,9%) e da população sem restrição de faixa etária (0,2%, IC 95%: 0,1 – 0,9%).



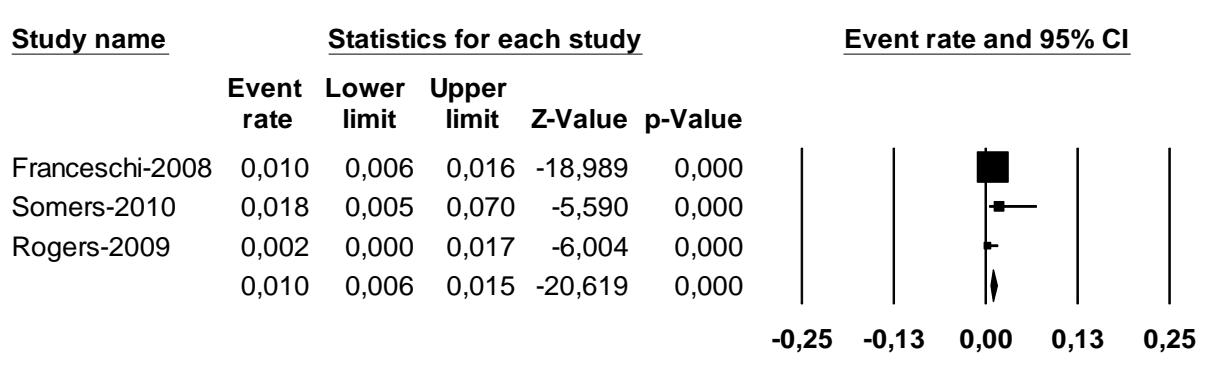
**Gráfico 53.** Prevalência de hospitalizações devido a interações medicamentosas por faixa etária. AI: adultos e idosos; I: idosos; SR: população sem restrição de faixa etária.

Quanto à prevalência de hospitalizações devido à IM por forma de coleta, a maior prevalência foi detectada por meio de entrevista (1,9%, IC 95%: 1,3 – 2,6%), seguido de revisão de prontuários (0,9%, IC 95%: 0,5 – 1,7%) e entrevista e revisão de prontuários (0,4%, IC 95%: 0,1 – 1,5%), como representado no Gráfico 54.

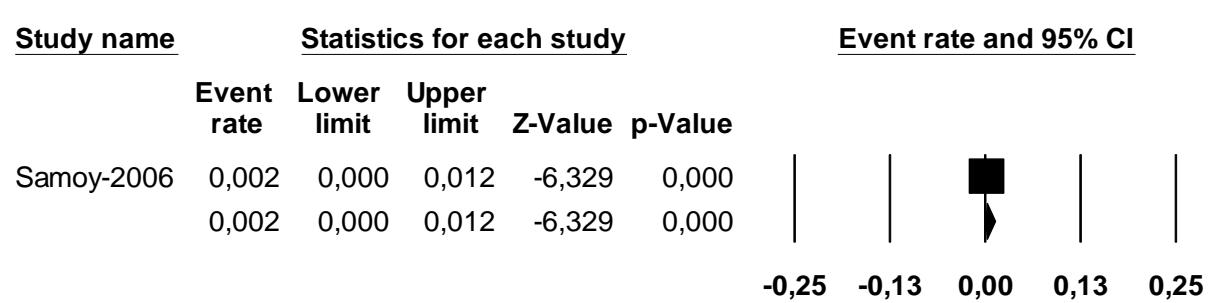


**Gráfico 54.** Prevalência de hospitalizações devido a interações medicamentosas por forma de coleta. E: entrevistas; E RP: entrevistas e revisão de prontuários; RP: revisão de prontuários.

Observa-se nos Gráficos 55 e 56, respectivamente, que a prevalência de hospitalizações devido ao uso de medicamentos inapropriados foi de 1,0% (IC 95%: 0,6 – 1,5%) e devido ao uso de medicamentos desnecessários foi de 0,2% (IC 95%: 0,0 – 1,2%).

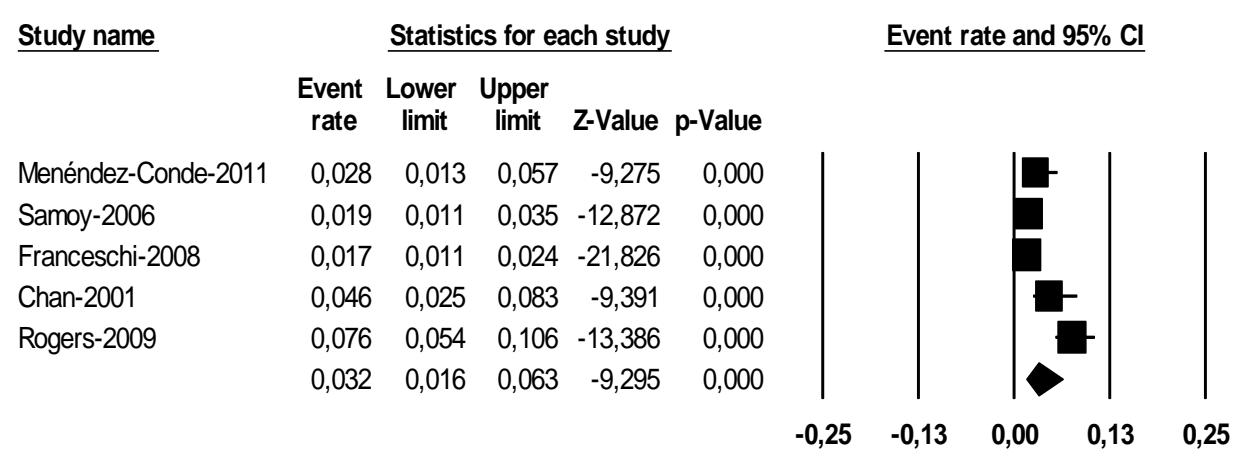


**Gráfico 55.** Prevalência de hospitalizações devido ao uso de medicamentos inapropriados.



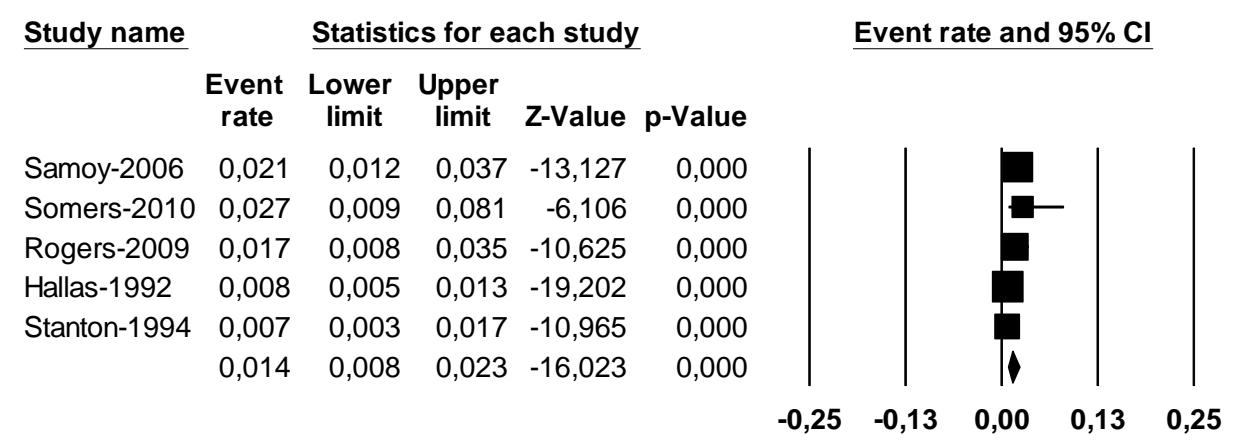
**Gráfico 56.** Prevalência de hospitalizações devido ao uso de medicamentos desnecessários.

No que se refere à prevalência de hospitalizações devido à omissão de tratamento (OT), observa-se, no Gráfico 57, que 3,2% (IC 95%: 1,6 – 6,3%) dos pacientes são hospitalizados devido à OT.



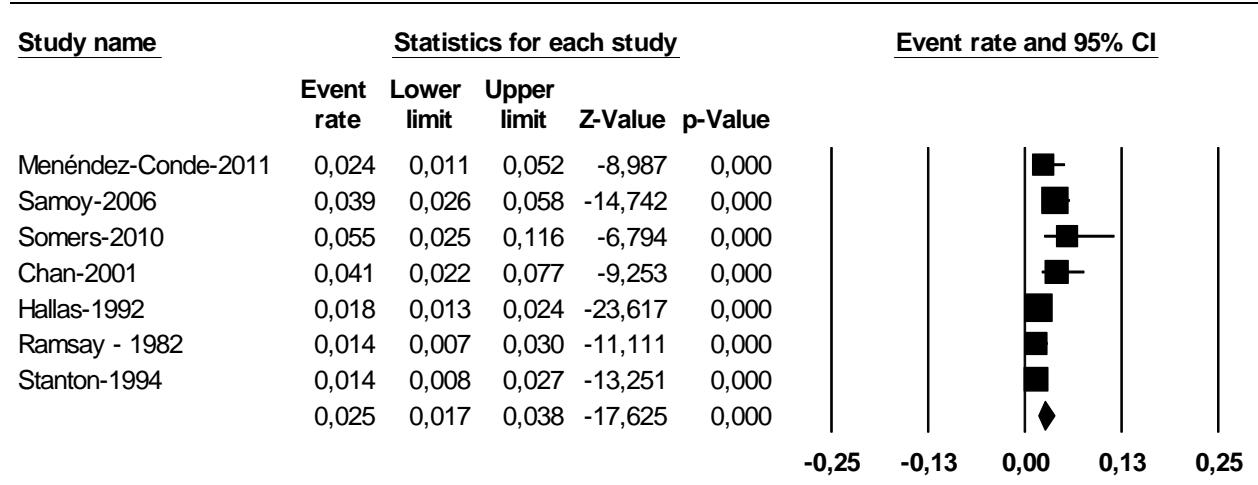
**Gráfico 57.** Prevalência de hospitalizações devido à omissão de tratamento.

No Gráfico 58, observa-se que a prevalência de hospitalizações devido à redução abrupta de dose ou interrupção do tratamento foi de 1,4% (IC 95%: 0,8 – 2,3%).



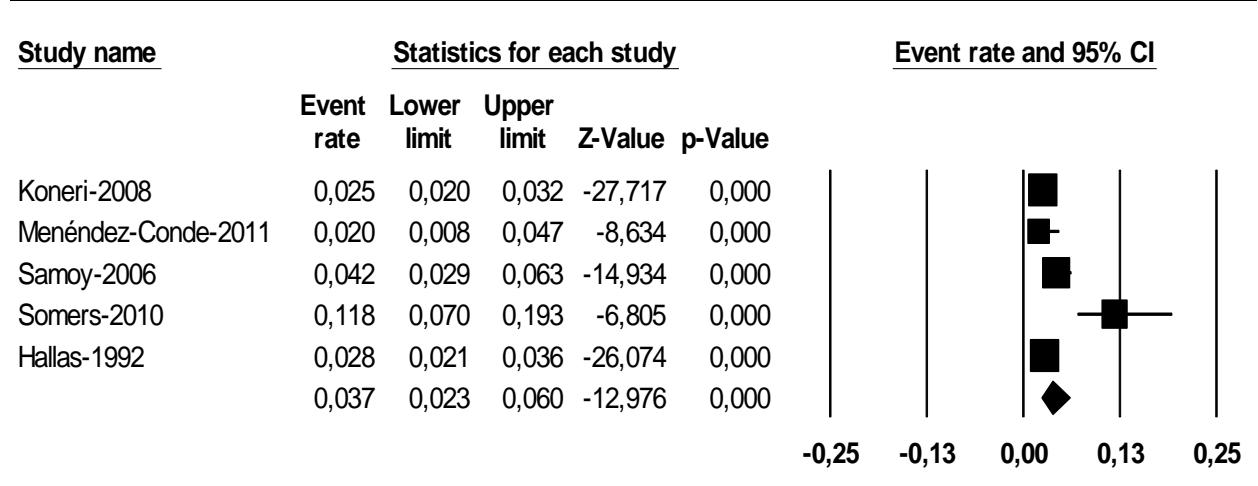
**Gráfico 58.** Prevalência de hospitalizações devido à redução abrupta de dose/interrupção do tratamento.

A prevalência de hospitalizações devido a não adesão ao tratamento foi de 2,5% (IC 95%: 1,7 – 3,8%), como representado no Gráfico 59.



**Gráfico 59.** Prevalência de hospitalizações devido a não adesão ao tratamento.

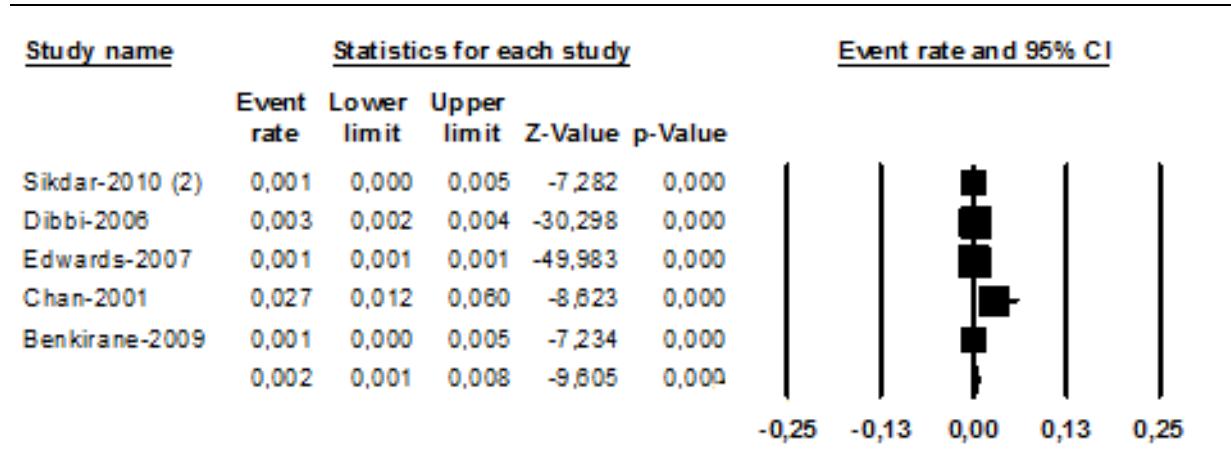
Observa-se no Gráfico 60 que 3,7% (IC 95%: 2,3 – 6,0%) dos pacientes são hospitalizados devido à falha terapêutica/inefetividade.



**Gráfico 60.** Prevalência de hospitalizações devido à falha terapêutica/inefetividade.

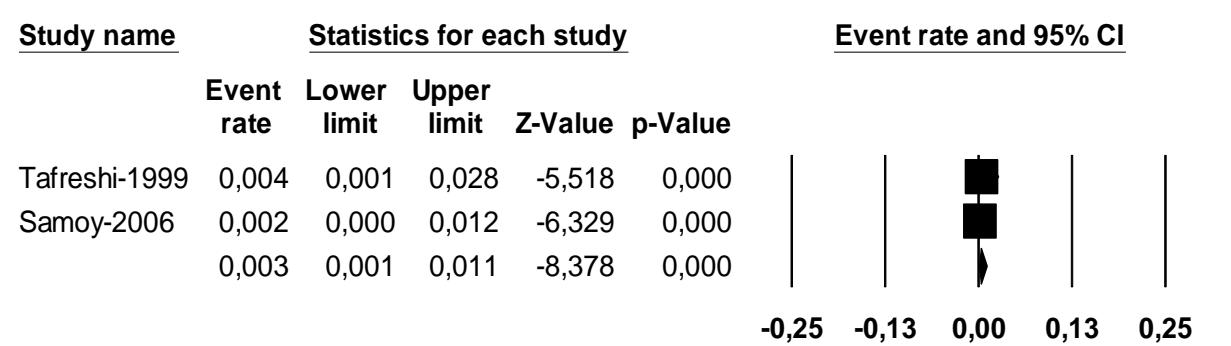
#### 4.2.3.3 Meta-análises da prevalência de mortes ocasionadas por medicamentos

A prevalência de mortes devido a EAM foi de 0,2% (IC 95%: 0,1 – 0,8%), como representado no Gráfico 61.



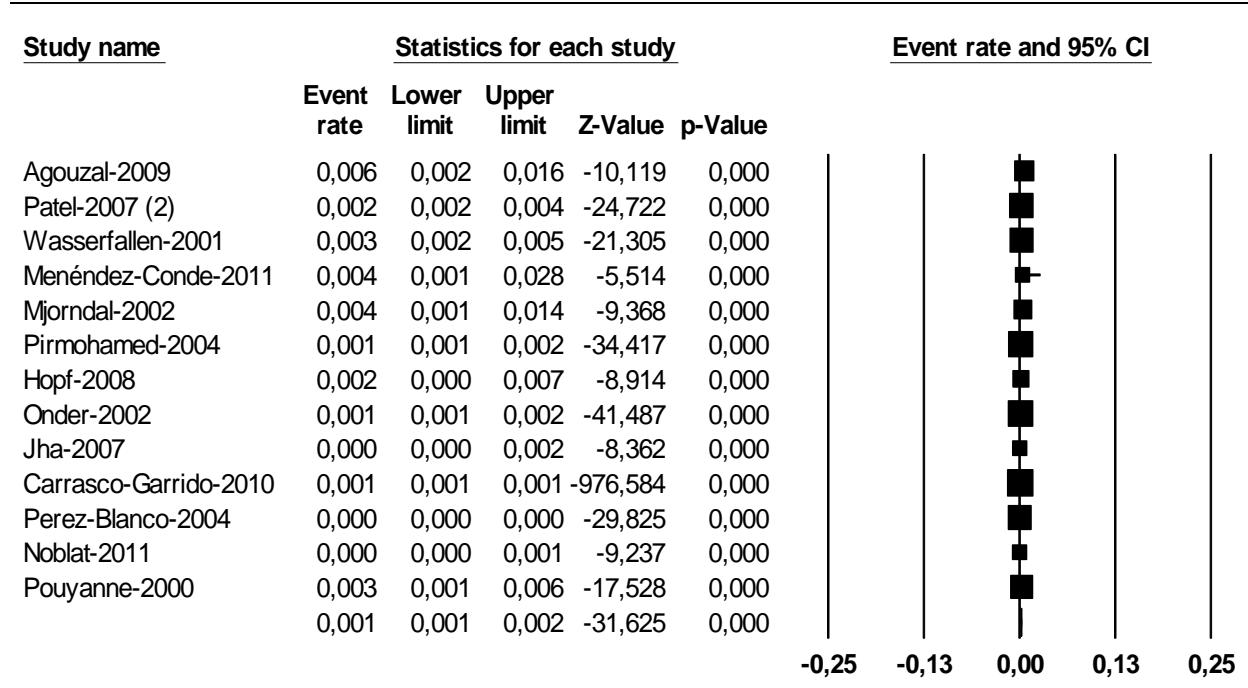
**Gráfico 61.** Prevalência de mortes devido a eventos adversos a medicamentos (EAM).

No Gráfico 62, observa-se que a prevalência de mortes devido a PRM foi de 0,3% (IC 95%: 0,1 – 1,1%).



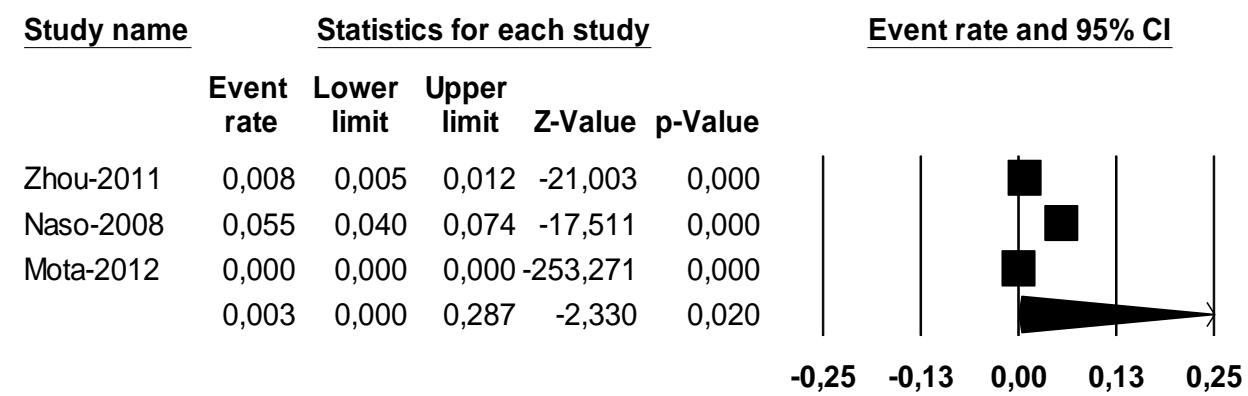
**Gráfico 62.** Prevalência de mortes devido a problemas relacionados a medicamentos (PRM).

Observa-se no Gráfico 63 que a prevalência de mortes devido a RAM foi de 0,1% (IC 95%: 0,1 – 0,2%).



**Gráfico 63.** Prevalência de mortes devido a reações adversas a medicamentos (RAM).

Observa-se no Gráfico 64 que a prevalência de pacientes que sofreram óbito devido à OV foi de 0,3% (IC 95%: 0,0 – 28,7%).



**Gráfico 64.** Prevalência de mortes devido a overdose não intencionais por medicamentos (OV).

#### 4.2.4 Análise de heterogeneidade

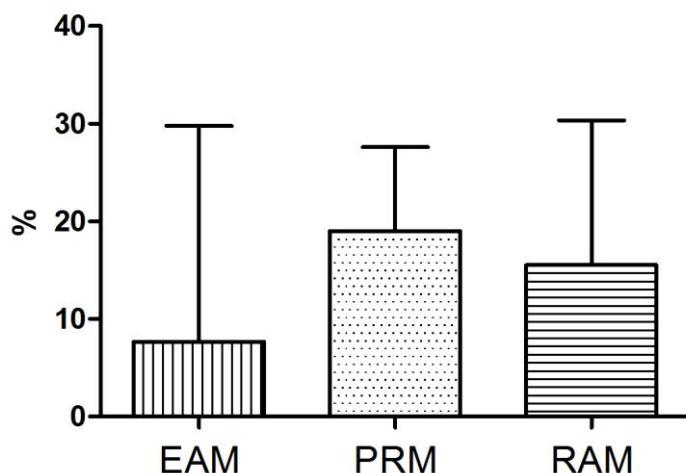
Conforme esperado, observou-se alta heterogeneidade nas meta-análises de prevalência de morbimortalidade relacionada a medicamentos. Para tentar minimizá-la, foram realizadas meta-análises apenas dos estudos transversais e por subgrupos considerando o tipo de dano avaliado, ponto de atenção à saúde, forma de coleta de dados e faixa etária dos pacientes.

Várias fontes de heterogeneidade foram identificadas. No entanto, o ajuste por subgrupos destas fontes não alterou significativamente os resultados de heterogeneidade. Sendo assim, foram realizadas análises de sensibilidade a fim de identificar as possíveis fontes de discordância entre os resultados dos estudos.

Por meio das análises de sensibilidade observou-se que a heterogeneidade era proveniente de um conjunto de fontes, as quais incluíram: a diversidade metodológica entre os estudos, a variedade de métodos de detecção utilizados, os pontos de atenção à saúde, as diferentes subpopulações estudadas e as definições e classificações terminológicas adotadas. A alta heterogeneidade limita a validade das meta-análises no que diz respeito à interpretação dos resultados de prevalência. A despeito desta limitação, esta análise permitiu o delineamento de recomendações para estudos futuros neste campo apresentadas na discussão deste trabalho.

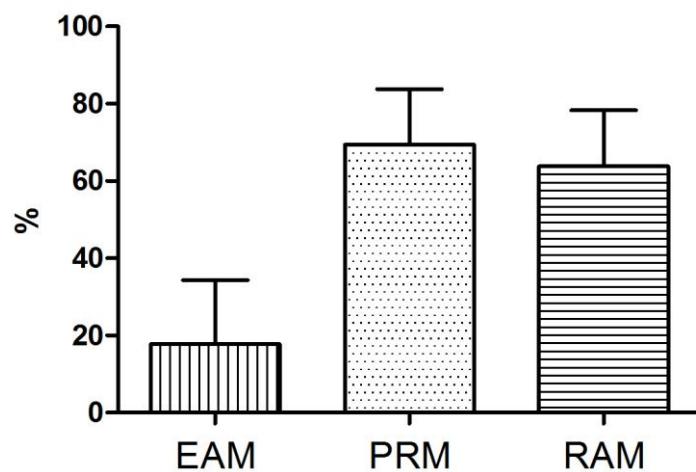
#### 4.2.5 Análise da gravidade e evitabilidade dos danos ocasionados pelo uso de medicamentos

A gravidade dos danos ocasionados por medicamentos é apresentada no Gráfico 65. Observa-se que 7,7% dos EAMs, 19,0% dos PRMs e 15,5% das RAMs foram consideradas graves.



**Gráfico 65.** Percentual de eventos adversos a medicamentos (EAM), problemas relacionados a medicamentos (PRM) e reações adversas a medicamentos (RAM) considerados graves. Resultados expressos em média ponderada da percentagem de danos graves e intervalo de confiança 95%.

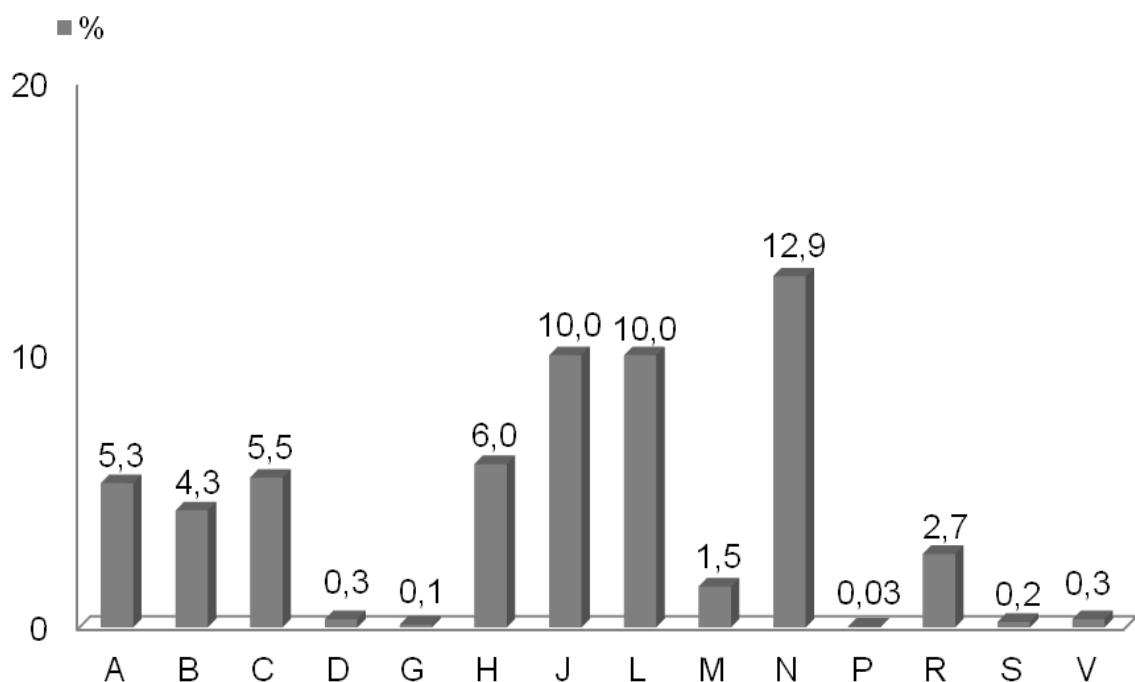
No que diz respeito à evitabilidade, observa-se no Gráfico 66 que 17,7% dos EAMs, 69,4% dos PRMs e 63,8% das RAMs eram evitáveis.



**Gráfico 66.** Percentual de eventos adversos a medicamentos (EAM), problemas relacionados a medicamentos (PRM) e reações adversas a medicamentos (RAM) considerados evitáveis. Resultados expressos em média ponderada da percentagem de danos evitáveis e intervalo de confiança 95%.

#### 4.2.6 Análise da morbimortalidade relacionada a medicamentos conforme grupo farmacológico envolvido

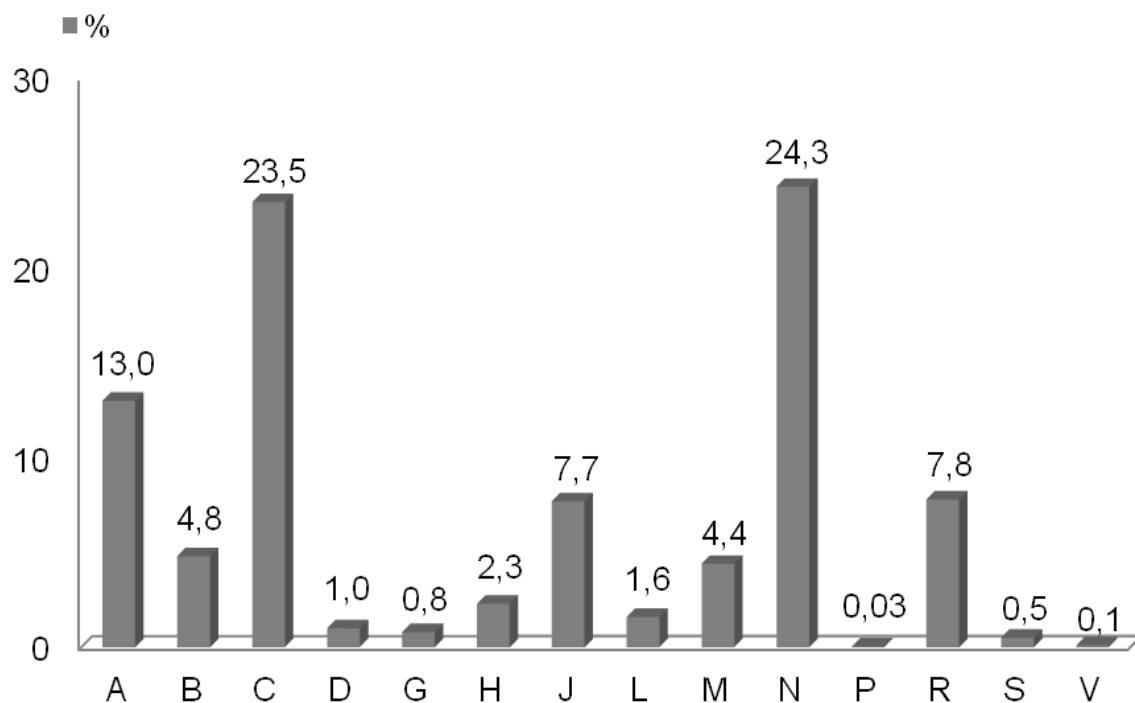
Os grupos farmacológicos envolvidos na ocorrência de EAM são apresentados no Gráfico 67. Observa-se que os principais grupos farmacológicos envolvidos foram o dos medicamentos que atuam no sistema nervoso (12,9%), anti-infecciosos (10,0%) e antineoplásicos e imunomoduladores (10,0%).



**Gráfico 67.** Grupos farmacológicos, de acordo com a classificação ATC, envolvidos na ocorrência de eventos adversos a medicamentos.

Grupo A: medicamentos que atuam no trato alimentar e no metabolismo; Grupo B: medicamentos que atuam no sangue e órgãos hematopoiéticos; Grupo C: medicamentos cardiovasculares; Grupo H: preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas; Grupo J: anti-infecciosos para uso sistêmico; Grupo L: agentes antineoplásicos e imunomoduladores; Grupo M: medicamentos que atuam no sistema musculoesquelético; Grupo N: medicamentos que atuam no sistema nervoso; Grupo R: medicamentos que atuam no sistema respiratório.

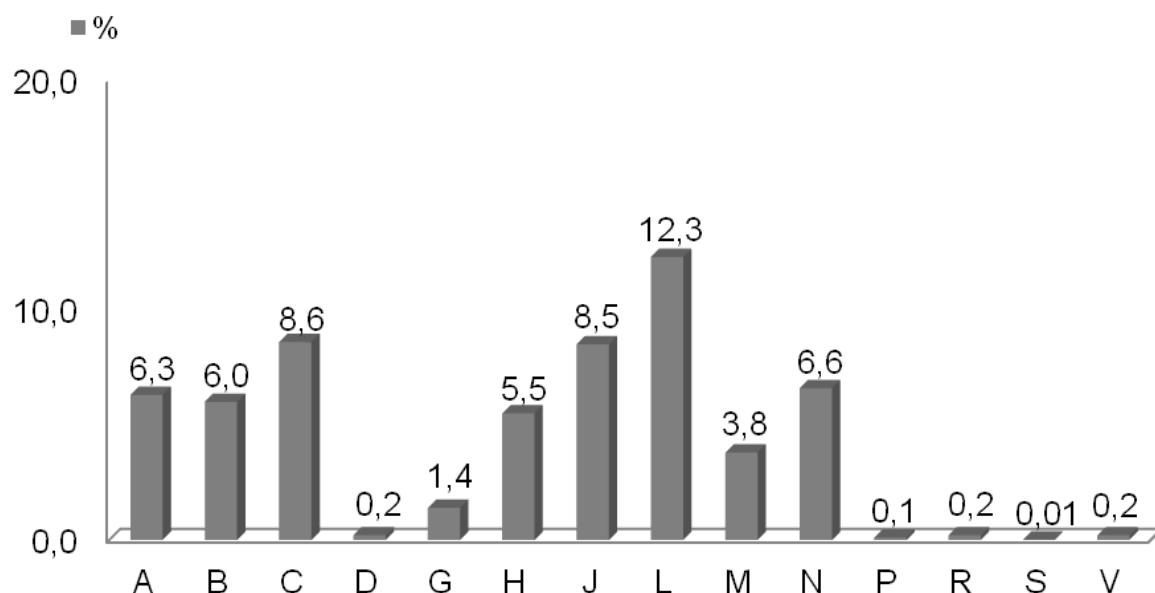
Observa-se no Gráfico 68, que os principais grupos farmacológicos envolvidos na ocorrência de PRM foram o dos medicamentos que atuam no sistema nervoso (24,3%) e o dos medicamentos cardiovasculares (23,5%).



**Gráfico 68.** Grupos farmacológicos, de acordo com a classificação ATC, envolvidos na ocorrência de problemas relacionados a medicamentos.

Grupo A: medicamentos que atuam no trato alimentar e no metabolismo; Grupo B: medicamentos que atuam no sangue e órgãos hematopoiéticos; Grupo C: medicamentos cardiovasculares; Grupo H: preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas; Grupo J: anti-infecciosos para uso sistêmico; Grupo L: agentes antineoplásicos e imunomoduladores; Grupo M: medicamentos que atuam no sistema musculoesquelético; Grupo N: medicamentos que atuam no sistema nervoso; Grupo R: medicamentos que atuam no sistema respiratório.

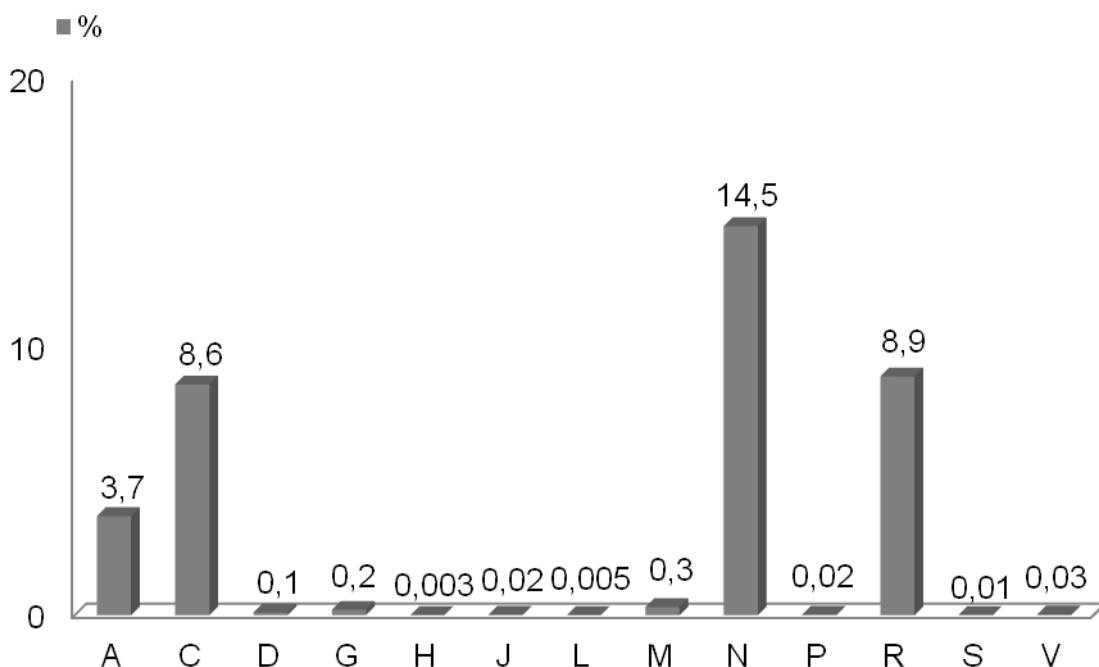
Quanto à ocorrência de RAM, os principais grupos farmacológicos envolvidos (Gráfico 69) foram o dos antineoplásicos e imunomoduladores (12,3%), o dos medicamentos cardiovasculares (8,6%), anti-infecciosos (8,5%) e o dos medicamentos que atuam no sistema nervoso (6,6%).



**Gráfico 69.** Grupos farmacológicos, de acordo com a classificação ATC, envolvidos na ocorrência de reações adversas a medicamentos.

Grupo A: medicamentos que atuam no trato alimentar e no metabolismo; Grupo B: medicamentos que atuam no sangue e órgãos hematopoiéticos; Grupo C: medicamentos cardiovasculares; Grupo H: preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas; Grupo J: anti-infecciosos para uso sistêmico; Grupo L: agentes antineoplásicos e imunomoduladores; Grupo M: medicamentos que atuam no sistema musculoesquelético; Grupo N: medicamentos que atuam no sistema nervoso; Grupo R: medicamentos que atuam no sistema respiratório.

No que se refere aos grupos farmacológicos envolvidos na ocorrência de overdose/intoxicações não intencionais por medicamentos, observa-se no Gráfico 70 que os principais grupos envolvidos foram o dos medicamentos que atuam no sistema nervoso (14,5%), no sistema respiratório (8,9%) e no sistema cardiovascular (8,6%).



**Gráfico 70.** Grupos farmacológicos, de acordo com a classificação ATC, envolvidos na ocorrência de overdoses/intoxicações não intencionais por medicamentos.

Grupo A: medicamentos que atuam no trato alimentar e no metabolismo; Grupo B: medicamentos que atuam no sangue e órgãos hematopoiéticos; Grupo C: medicamentos cardiovasculares; Grupo H: preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas; Grupo J: anti-infecciosos para uso sistêmico; Grupo L: agentes antineoplásicos e imunomoduladores; Grupo M: medicamentos que atuam no sistema musculoesquelético; Grupo N: medicamentos que atuam no sistema nervoso; Grupo R: medicamentos que atuam no sistema respiratório.

#### 4.2.7 Fatores populacionais de risco de morbimortalidade relacionada a medicamentos

Os fatores populacionais de risco de morbimortalidade relacionada a medicamentos, com significância estatística ( $p<0,05$ ), são descritos na Tabela 2.

Os principais fatores de risco foram: idade acima de 65 anos, idade abaixo de 2 anos, presença de comorbidades, número de medicamentos acima de quatro, gênero feminino, baixo nível educacional, uso de medicamentos inapropriados, uso de medicamentos que atuam no sistema nervoso central, uso de medicamentos cardiovasculares, uso de anti-infecciosos e a presença de doença renal.

**Tabela 2.** Fatores populacionais de risco de morbimortalidade relacionada a medicamentos.

Fator de risco (FR)	Relação causal	Desfecho associado	Estudos com resultado estatisticamente significativo ( $p<0,05$ )
Alterações no teste mini-mental (score 0–30)	Alterações no teste mini-mental (score 0–30) = maior risco de dano por medicamento	EAM	Gray-1999
Atividade da vida diária (AVD) em idosos	↓ AVD em idosos = maior risco de dano por medicamento	EAM	Fauchais-2006
Automedicação	Auto medicação = maior risco de dano por medicamento	PRM	Lewinski-2010
Deficiência cognitiva	Pacientes com deficiência cognitiva = maior risco de dano por medicamento	EAM	Leendertse-2008
Diagnóstico de Depressão, de acordo com a escala de depressão geriátrica (GDS)	Pacientes com depressão = maior risco de dano por medicamento	EAM PRM RAM RAM	Cecile-2009 Chan-2011 Arai-2005 Hohl-2012
Duplicidade terapêutica	Duplicidade terapêutica = maior risco de dano por medicamento	EAM	Chrischilles-2009
Estado nutricional de acordo com a mini avaliação nutricional (MNA) $\leq 11$	MNA $\leq 11$ = maior risco de dano por medicamento	EAM	Cecile-2009
Gênero (Feminino)	Gênero feminino = maior risco de dano por medicamento	EAM PRM RAM	Agouzal-2009; Alminana-2008; Benkirane-2009; Bourgeois-2010; Cecile-2009; Capuano-2009; Darchy-1999; Gray-1999; Gurwitz-2005; Hamilton-2011; Hohl-2012 Baena-2006 Alonso Carbonell-2009; Caamano-2005; Dequito-2011; Davies-2009; Fattinger-2000; Hallas-1992; Kane-Gill-2010
Gênero (Masculino)	Gênero masculino = maior risco de dano por medicamento	RAM OV	Barbosa dos Santos-2006 Hall-2008
História prévia de RAM	História prévia de RAM = maior risco de dano por medicamento	RAM	Hutchison-1986
Hospitalização nos últimos seis meses	Hospitalização no último mês = maior risco de dano por medicamento	EAM	Hohl-2012; Field-2005

<b>Fator de risco (FR)</b>	<b>Relação causal</b>	<b>Desfecho associado</b>	<b>Estudos com resultado estatisticamente significativo (<math>p&lt;0,05</math>)</b>
Idade	Idade acima de 65 anos = maior risco de dano por medicamento	PRM	Baena-2006; Kaur-2012
		RAM	Bannwarth-2003; Caamano-2005; Calderón-2009; Chan-2008; Dormann-2003; Hallas-1992; Hohl-2012; Hutchison-1986; Jha-2007; Jose-2006; Jovic-2010; Kane-Gill-2010
		EAM	Bourgeois-2010; Capuano-2009; Chen-2011; Hohl-2012
Idade	↑ idade = maior risco de dano por medicamento	EAM	Berga Cullere-2009; Darchy-1999; Beckett-2012; Buajordet-2001; Dequito-2011; Hafner-2002; Hug-2009; Johnston-2006; Leendertse-2008
		RAM	Dequito-2011; Davies-2009; Davies-2010; Hohl-2012; Jha-2007; Joshua-2009; Letrillart-2001
Idade no gênero feminino	↑ idade no gênero feminino = maior risco de dano por medicamento	RAM	Chrischilles-1992
Idade (entre crianças)	Idade abaixo de 2 anos = maior risco de dano por medicamento	RAM	Barbosa dos Santos-2006; Gill-1995
Idade (entre idosos)	↑ idade entre idosos = maior risco de dano por medicamento	EAM	Conforti-2012; Field-2004 (2); Field-2005; Gray-1998; Gurwitz-2005
		PRM	Chan-2011
		RAM	Obreli-Neto-2012
Índice de vitalidade	↓ valor do índice de vitalidade = maior risco de dano por medicamento	RAM	Arai-2005
Interações medicamentosas	Interações medicamentosas = maior risco de dano por medicamento	EAM	Chrischilles-2009
Mudanças de medicação nas 2 últimas semanas	Mudanças de medicação nas 2 últimas semanas = maior risco de dano por medicamento	EAM	Hohl-2012
		RAM	Hohl-2012
Não adesão ao tratamento	Não adesão ao tratamento = maior risco de dano por medicamento	EAM	Leendertse-2008
Níveis baixos de concentração de albumina	Níveis baixos de concentração de albumina = maior risco de dano por medicamento	EAM	Bates-1999; Kane-Gill-2012
		RAM	Caamano-2005

<b>Fator de risco (FR)</b>	<b>Relação causal</b>	<b>Desfecho associado</b>	<b>Estudos com resultado estatisticamente significativo (<math>p&lt;0,05</math>)</b>
Nível de ureia no soro > 5,7 mmol/L (0,16 mg/dL)	Nível de ureia no soro > 5,7 mmol/L = maior risco de dano por medicamento	EAM	Bates-1999
Nível educacional baixo	Baixo nível educacional = maior risco de dano por medicamento	PRM	Andreazza-2011
		OV	Hall-2008
Número de comorbidades	$\uparrow$ nº comorbidades = maior risco de dano por medicamento	EAM	Buajordet-2001; Cecile-2009; Chen-2011; Dequito-2011; Ebbensen-2001; Field-2001; Field-2004 (2); Field-2005; Field-2007; Green-2007; Gurwitz-2005; Hohl-2012; Hopf-2008; Leendertse-2008
		PRM	Baena-2006; Chan-2011
		RAM	Arai-2005; Camargo-2006; Passareli-2005; Caamano-2005; Dequito-2011; Hutchison-1986; Joshua-2009; Obreli-Neto-2012
Presença de desordem endócrina	Pacientes com desordem endócrina = maior risco de dano por medicamento	RAM	Kane-Gill-2010
Presença de diagnóstico de asma	Pacientes com asma = maior risco de dano por medicamento	RAM	Gill-1995
Presença de diagnóstico de diabetes mellitus	Pacientes com diabetes mellitus = maior risco de dano por medicamento	EAM	Hohl-2012
		RAM	Hohl-2012
Presença de diagnóstico de doença obstrutiva pulmonar crônica (DPOC)	Pacientes com DPOC = maior risco de dano por medicamento	EAM	Buajordet-2001
Presença de diagnóstico de HIV/AIDS	Pacientes com HIV/AIDS = maior risco de dano por medicamento	EAM	Hohl-2012
Presença de doença renal	Pacientes com doença renal = maior risco de dano por medicamento	EAM	Hohl-2012; Kane-Gill-2012; Leendertse-2008
		RAM	Caamano-2005; Hohl-2012
Presença de doenças cardiovasculares	Pacientes com doenças cardiovasculares = maior risco de dano por medicamento	EAM	Buajordet-2001; Cecile-2009; Hohl-2012
Presença de erros de medicação	$\uparrow$ nº de erros de medicação = maior risco de dano por medicamento	EAM	Boockvar-2009

<b>Fator de risco (FR)</b>	<b>Relação causal</b>	<b>Desfecho associado</b>	<b>Estudos com resultado estatisticamente significativo (<math>p&lt;0,05</math>)</b>
Quantidade de hospitalizações anteriores	Mais que 3 hospitalizações prévias = maior risco de dano por medicamento	RAM	Barbosa dos Santos-2006
Quantidade de medicamentos em uso (>4)	Uso de quatro ou mais medicamentos = maior risco de dano por medicamento	EAM	Alexopoulou-2008; Berga Cullere-2009; Bourgeois-2010; Buajordet-2001; Cecile-2009; Chan-2001; Darchy-1999; Dequito-2011; Ebbensen-2001; Fauchais-2006; Field-2001; Field-2004 (2); Field-2005; Field-2007; Forster-2005 (2); Gandhi-2003; Green-2007; Gurwitz-2005; Hafner-2002; Hohl-2012; Holsdsworth-2003; Honigman-2001 (2); Hopf-2008; Kane-Gill-2012; Leendertse-2008; Reis-2011;
		PRM	Andreazza-2011; Baena-2006; Blix-2004; Chan-2011; Kaur-2012
		RAM	Arai-2005; Barbosa dos Santos-2006; Bannwarth-2003; Camargo-2006; Passareli-2005; Caamano-2005; Mastroianni-2009; Dequito-2011; Varallo-2011; Chrischilles-1992; Cooper-1996; Davies-2009; Fattinger-2000; Hallas-1992; Hohl-2012; Hutchison-1986; Joshua-2009; Knopf-2010; Laroche-2007; Obreli-Neto-2012
Uso de medicamento de alto risco	Uso de medicamento de alto risco = maior risco de dano por medicamento	EAM	Kane-Gill-2012
Uso de medicamento de margem terapêutica estreita	Uso de medicamento de margem terapêutica estreita = maior risco de dano por medicamento	EAM	Kane-Gill-2012
Uso de medicamento indutor ou inibidor enzimático	Uso de medicamento indutor ou inibidor enzimático = maior risco de dano por medicamento	EAM	Kane-Gill-2012; Reis-2011
Uso de medicamento por via endovenosa	Uso de medicamento por via endovenosa = maior risco de dano por medicamento	EAM	Kane-Gill-2012
Uso de novos medicamentos	$\uparrow$ nº de novos medicamentos = maior risco de dano por medicamento	EAM	Honigman-2001 (2)
		PRM	Lewinski-2010
Requerer assistência p/ tomar medicamentos	Pacientes que requererem assistência p/ tomar medicamentos = maior risco de dano por medicamento	EAM	Hamilton-2011; Hohl-2012; Leendertse-2008
		RAM	Hohl-2012

<b>Fator de risco (FR)</b>	<b>Relação causal</b>	<b>Desfecho associado</b>	<b>Estudos com resultado estatisticamente significativo (<math>p&lt;0,05</math>)</b>
Tempo de hospitalização	Maior tempo de hospitalização = maior risco de dano por medicamento	RAM	Arai-2005; Barbosa dos Santos-2006; Camargo-2006; Passareli-2005; Dequito-2011; Davies-2006; Davies-2009; Dormann-2003; Dormann-2004
		EAM	Berga Cullere-2009; Cecile-2009; Dequito-2011; Holsdsworth-2003; Kane-Gill-2012
Presença de diagnóstico de transtorno psiquiátrico	Pacientes com transtornos psiquiátricos = maior risco de dano por medicamento	EAM	Hohl-2012
Uso de anti-inflamatório não esteroidal (AINE)	Uso de AINE = maior risco de dano por medicamento	EAM	Buajordet-2001; Fauchais-2006; Hohl-2012
Uso de analgésico	Uso de analgésico = maior risco de dano por medicamento	EAM	Buajordet-2001; Field-2001; Field-2004 (2); Gurwitz-2005; Hohl-2010 (2); Hohl-2012
		RAM	Hohl-2012
Uso de anticoagulante	Uso de anticoagulante = maior risco de dano por medicamento	EAM	Field-2001; Field-2004 (2); Gurwitz-2005
		RAM	Hohl-2012
Uso de anti-hipertensivo	Uso de anti-hipertensivo = maior risco de dano por medicamento	EAM	Buajordet-2001; Fauchais-2006; Gurwitz-2005; Hohl-2012
		RAM	Hohl-2012
Uso de anti-histamínico	Uso de anti-histamínico = maior risco de dano por medicamento	EAM	Gurwitz-2005
Uso de anti-infeccioso	Uso de anti-infeccioso = maior risco de dano por medicamento	EAM	Dequito-2011; Field-2001; Field-2004 (2); Gurwitz-2005; Hohl-2012; Kane-Gill-2012; Reis-2011
		RAM	Dequito-2011; Hohl-2012; Obreli-Neto-2012
Uso de antineoplásico ou imunomodulador	Uso de antineoplásico = maior risco de dano por medicamento	EAM	Field-2004 (2); Gurwitz-2005; Hohl-2012; Reis-2011
Uso de corticosteroide	Uso de corticosteroide = maior risco de dano por medicamento	EAM	Buajordet-2001 Field-2004 (2)
Uso de diurético	Uso de diurético = maior risco de dano por medicamento	EAM	Bates-1999; Buajordet-2001; Cecile-2009; Fauchais-2006; Field-2004 (2); Hohl-2012
		RAM	Hohl-2012
Uso de eletrólitos	Uso de eletrólitos = maior risco de dano por medicamento	EAM	Bates-1999; Kane-Gill-2012

<b>Fator de risco (FR)</b>	<b>Relação causal</b>	<b>Desfecho associado</b>	<b>Estudos com resultado estatisticamente significativo (<math>p&lt;0,05</math>)</b>
Uso de hipoglicemiante	Uso de hipoglicemiante = maior risco de dano por medicamento	EAM	Field-2001; Field-2004 (2); Gurwitz-2005; Hohl-2012
		RAM	Hohl-2012
Uso de hormônio	Uso de hormônio = maior risco de dano por medicamento	EAM	Field-2004 (2)
Uso de medicamento considerado inapropriado	Uso de medicamento considerado inapropriado = maior risco de dano por medicamento	EAM	Chrischilles-2009; Green-2007
		RAM	Passareli-2005; Laroche-2007
Uso de medicamento adrenérgico	Uso de medicamento adrenérgico = maior risco de dano por medicamento	EAM	Buajordet-2001
Uso de medicamento cardiovascular	Uso de medicamento cardiovascular = maior risco de dano por medicamento	EAM	Buajordet-2001; Dequito-2011; Field-2001; Field-2004 (2); Kane-Gill-2012; Reis-2011
		RAM	Dequito-2011
Uso de medicamento contraindicado	Uso de medicamento contraindicado = maior risco de dano por medicamento	RAM	Dormann-2003
Uso de medicamento hematológico	Uso de medicamento hematológico = maior risco de dano por medicamento	EAM	Dequito-2011; Field-2004 (2)
		RAM	Dequito-2011
Uso de medicamento oftalmico	Uso de medicamento oftalmico = maior risco de dano por medicamento	EAM	Gurwitz-2005
Uso de medicamento p/ o sistema respiratório	Uso de medicamento p/ o sistema respiratório = maior risco de dano por medicamento	EAM	Buajordet-2001; Field-2004 (2)
Uso de medicamento p/ o TGI e metabolismo	Uso de medicamento p/ o TGI e metabolismo = maior risco de dano por medicamento	EAM	Dequito-2011; Field-2004 (2); Gurwitz-2005; Kane-Gill-2012
		PRM	Chan-2011
		RAM	Dequito-2011
Uso de medicamento p/ osteoporose	Uso de medicamento p/ osteoporose ou p/ gota = maior risco de dano por medicamento	EAM	Field-2004 (2)
Uso de medicamento que atua no sistema nervoso central (SNC)	Uso de medicamento que atua no SNC = maior risco de dano por medicamento	EAM	Bates-1999; Buajordet-2001; Dequito-2011; Field-2001; Field-2004 (2); Gurwitz-2005; Hohl-2012; Kane-Gill-2012
		RAM	Dequito-2011; Obreli-Neto-2012

EAM: eventos adversos a medicamentos; PRM: problemas relacionados a medicamentos; RAM: reações adversas a medicamentos; OV: overdose/intoxicação não intencional por medicamentos.

#### 4.2.8 Análise da prevalência de morbimortalidade relacionada a medicamentos no Brasil

Dos estudos incluídos, 45 artigos corresponderam a estudos realizados no Brasil (32 transversais, 12 coortes e 1 caso-controle), totalizando uma população de 11.628.850 pacientes, sendo 56,6% do gênero masculino. As características dos estudos realizados no Brasil incluídos são apresentadas na Tabela 3.

No que diz respeito à faixa etária, 5 estudos foram realizados com idosos ( $> 60$  anos), 13 com adultos e idosos, 1 com adolescentes, 11 com crianças e 15 com a população sem restrição de faixa etária. Dezenove estudos forneceram a média de idade dos pacientes envolvidos, totalizando uma população de 1.908.040 pacientes, com média ponderada de idade de  $38,0 \pm 15,2$  anos.

Em relação aos locais de realização dos estudos, 4 estudos foram realizados na comunidade, 1 em ambulatórios, 10 em bases de dados, 7 em serviços de emergência, 20 em hospitais e 3 em UTI.

Os danos avaliados como tema principal dos estudos foram: eventos adversos em seu conceito mais amplo (4 estudos), eventos adversos a medicamentos (6 estudos), problemas relacionados a medicamentos (4 estudos), resultados negativos associados a medicamentos (1 estudo), reações adversas a medicamentos (10 estudos), overdoses/intoxicações não intencionais por medicamentos (15 estudos), danos ocasionados por erros de medicação (1 estudo), danos ocasionados por interações medicamentosas (2 estudos), danos ocasionados por medicamentos inapropriados (2 estudos).

Os estudos coletaram os dados por meio de revisão de prontuários (17 estudos), pesquisa em base de dados (10 estudos), entrevistas (8 estudos), entrevistas e revisão de prontuários (5 estudos), notificações (4 estudos) e notificações, entrevistas e revisão de prontuários (1 estudo)

No que diz respeito à morbimortalidade relacionada a medicamentos no Brasil, um estudo realizado em serviços de emergência<sup>76</sup> demonstrou que a prevalência de EAM em crianças foi de 4,0%, sendo 0,5% decorrente de EM e 3,5% de RAM. Além disso, verificou-se que 0,1% das crianças foram hospitalizadas devido a EAM.<sup>76</sup> Outro estudo<sup>369</sup> observou que 1,5% das crianças atendidas em serviços de emergência apresentaram OV.

Dall'Agnol e colaboradores (2004)<sup>370</sup> avaliaram a prevalência de PRM em adultos e idosos atendidos em serviços de emergência e observaram que a prevalência de PRM foi de 37,5%. Adicionalmente, os autores verificaram que 25,0% dos pacientes apresentavam FT, 6,3% apresentavam RAM, 4,2% OV e 2,1% OT.

A prevalência de PRM em serviços de emergência variou de 31,6%<sup>124</sup> a 38,2%,<sup>10</sup> sendo que os principais problemas detectados foram NA (16,4%), OT (14,5%), FT (12,7%), OV (5,5%), RAM (3,6%), MD (1,8%).<sup>10</sup>

Estudos avaliando a prevalência de EAM em adultos e idosos demonstraram que 15,6% dos pacientes hospitalizados<sup>77</sup> e 34,1% dos pacientes admitidos em UTI<sup>371</sup> apresentaram EAM.

De acordo com Mastroianni e colaboradores (2009),<sup>372</sup> a prevalência de hospitalizações devido à RAM em adultos e idosos foi de 52,3%. Segundo Varallo e colaboradores (2011)<sup>373</sup> a prevalência de hospitalizações devido à RAM em idosos foi de 46,5%.

Um estudo realizado com pacientes admitidos em hospitais sentinelas demonstrou que a prevalência de hospitalizações devido à RAM foi de 2,1% e a prevalência de mortes devido à RAM foi de 0,01%.<sup>64</sup>

Cruciol-Souza e colaboradores (2006)<sup>189</sup> avaliaram os danos ocasionados por interações medicamentosas (IM) em pacientes hospitalizados e verificaram que 1,0% dos pacientes apresentaram RAM devido à IM.

Mota e colaboradores (2012)<sup>67</sup> observaram, por meio de pesquisa em base de dados, que a prevalência de óbitos devido à OV foi de 0,01%.

Um estudo analisando o uso de medicamentos em crianças matriculadas em creches de Santa Catarina, demonstrou que a prevalência de RAM em crianças foi de 19,9%.<sup>374</sup>

**Tabela 3.** Características dos estudos nacionais realizados no Brasil na revisão sistemática de estudos observacionais sobre morbimortalidade relacionada a medicamentos.

Estudo	Tipo	Tipo de dano	Local	Faixa etária	Fonte de coleta de dados	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Bezerra-2009	T	EAM	Hospital	Sem restrição	Notificações	2006-2008	100	-	-
De Paiva-2010	T	EAM	Hospital	Sem restrição	Notificações	2004-2006	826	-	-
Mendes-2009	C	EAM	Hospital	Adultos e Idosos	Revisão de prontuários	2003	1103	38,7	$46,9 \pm 19,1$
Beccaria-2009	C	EAM	UTI	Adultos e Idosos	Notificações	2005-2006	576	52,3	-
Roque-2010	C	EAM	Hospital	Adultos e Idosos	Revisão de prontuários	2007-2008	112	42,1	$59,0 \pm 15,8$
Rozenfeld-2007	T	EAM	Hospital	Adultos e Idosos	Revisão de prontuários	1999-2002	1898676	64,5	$38,0 \pm 15,4$
Rozenfeld-2009	T	EAM	Hospital	Adultos e Idosos	Revisão de prontuários	2007	32	40,0	54,0
Silva-2011	T	EAM	Hospital	Sem restrição	Revisão de prontuários	2002-2007	242	-	-
Lieber-2012	T	EAM	Serviço de emergência	Crianças	Revisão de prontuários	2006	2409	51,8	-
Farfel-2010	C	EAM	Serviço de emergência	Idosos	Revisão de prontuários	2006-2007	214	57,0	70,0
Reis-2011 (1) (2)	T	EAM	UTI	Adultos e Idosos	Revisão de prontuários	2007	299	-	-
Lessa-2008	T	EAM	Hospital	Crianças	Revisão de prontuários	2003-2005	1063	-	-
Nascimento-2009	C	PRM	Comunidade	Adultos e Idosos	Entrevistas	2001-2003	97	34,0	$56,7 \pm 13,0$
Dall'Agnol-2004	T	PRM	Serviço de emergência	Adultos e Idosos	Entrevistas	2003	48	37,5	-

<b>Estudo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Tipo de dano</b>	<b>Local</b>	<b>Faixa etária</b>	<b>Fonte de coleta de dados</b>	<b>Período de coleta</b>	<b>n</b>	<b>% homens</b>	<b>Idade média</b>
Andreazza-2011	T	PRM	Serviço de emergência	Sem restrição	Entrevistas	-	335	34,3	44,9 ± 19,2
Neto-2005	T	PRM	Serviço de emergência	Sem restrição	Entrevistas	2003	55	36,4	48,6 ± 21,1
Marques-2009	T	RNM	Comunidade	Adultos e Idosos	Entrevistas	2004-2006	70	24,3	-
Carvalho-2008	T	RAM	Comunidade	Crianças	Entrevistas	2007	413	53,0	3,7 ± 1,3
Camargo-2006	C	RAM	Hospital	Adultos e Idosos	Revisão de prontuários	2001	333	45,0	52,0 ± 18,0
Dos Santos-2006	C	RAM	Hospital	Crianças	Entrevistas e revisão de prontuários	2001	265	43,8	3,8 ± 4,0
Dos Santos-2009	C	RAM	Hospital	Crianças	Revisão de prontuários	1005-2006	3726	53,0	6,4
Passareli-2005	C	RAM	Hospital	Idosos	Entrevistas e revisão de prontuários	2002-2004	186	44,1	73,6 ± 9,1
Santos- 2011	T	RAM	Hospital	Idosos	Revisão de prontuários	2009-2010	65	35,4	72,5 ± 8,4
Romeu-2011	T	RAM	Hospital	Sem restrição	Notificações	2007	116	81,9	33,0 ± 20,1
Mastroianni-2009	T	RAM	Hospital	Adultos e Idosos	Entrevistas	2006	266	37,5	-
Pfaffenbach-2002	C	RAM	Hospital	Adultos e Idosos	Entrevistas e revisão de prontuários	1997-1999	1073	52,7	-
Noblat-2011	T	RAM	Hospital	Sem restrição	Revisão de prontuários	2007	10276	60,0	-
Bochner-2006	T	OV	Base de dados	Adolescentes	Base de dados	1999-2001	218692	50,2	-
Matos-2002	T	OV	Base de dados	Crianças	Base de dados	1997-1998	39395	-	-
Matos-2008	T	OV	Base de dados	Crianças	Base de dados	2005-2006	296	56,0	-

<b>Estudo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Tipo de dano</b>	<b>Local</b>	<b>Faixa etária</b>	<b>Fonte de coleta de dados</b>	<b>Período de coleta</b>	<b>n</b>	<b>% homens</b>	<b>Idade média</b>
Ramos-2005	T	OV	Base de dados	Crianças	Base de dados	2003-2003	593	53,3	-
Ramos-2010	CC	OV	Base de dados	Crianças	Base de dados	2005-2006	50	52,0	$2,6 \pm 0,1$
Borges-2010	T	OV	Base de dados	Sem restrição	Base de dados	2008	502	36,7	-
Bortoleto-1999	T	OV	Base de dados	Sem restrição	Base de dados	1993-1998	57748	53,4	-
Gandolfi-2006	T	OV	Base de dados	Sem restrição	Base de dados	1998	6673	41,0	-
Margonato-2009	T	OV	Base de dados	Sem restrição	Base de dados	2003-2004	546	30,6	-
Margonato-2008	T	OV	Comunidade	Sem restrição	Entrevistas	2004	72	54,2	-
Moreira-2010	T	OV	Hospital	Sem restrição	Revisão de prontuários	2001-2004	50	68,0	-
Alcântara-2003	T	OV	Emergência	Crianças	Revisão de prontuários	1997	203	54,6	-
Martins-2006	T	OV	Emergência	Crianças	Revisão de prontuários	2001	8854	-	-
Mota-2012	T	OV	Base de dados	Sem restrição	Base de dados	1996-2005	9588501	53,9	-
Bohomol-2009	C	EM	UTI	Adultos e Idosos	Notificações, entrevistas e revisão de prontuários	2006	44	-	$58,0 \pm 17,0$
Neto-2012 (1) (2)	C	IM	Ambulatório	Idosos	Entrevistas e revisão de prontuários	2010-2011	433	20,0	$67,0 \pm 4,0$
Cruciol-Souza-2006	T	IM	Hospital	Sem restrição	Revisão de prontuários	2004	1785	61,0	$52,7 \pm 18,9$
Varallo-2011	T	MI	Hospital	Idosos	Entrevistas e revisão de prontuários	2008	129	-	-

T: transversal; C: coorte; CC: caso-controle; EAM: eventos adversos a medicamentos; PRM: problemas relacionados a medicamentos; RNM: resultados negativos associados a medicamentos; RAM: reações adversas a medicamentos; OV: overdose não intencional; EM: danos causados por erros de medicação; IM: danos causados por interações medicamentosas; MI: danos causados por medicamentos inapropriados.

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a morbimortalidade relacionada a medicamentos, sob os conceitos de eventos adversos a medicamentos (EAM), problemas relacionados a medicamentos (PRM) e resultados negativos associados a medicamentos (RNM), assim como os componentes considerados como parte de suas definições (RAM, OV, EM, IM, MI, MD, OT, RD, NA e FT). Isto foi feito no intuito de contribuir para o conhecimento acerca dessa problemática, dar suporte à elaboração de estratégias para prevenção e redução dos danos ocasionados por medicamentos e contribuir para a racionalização da utilização de medicamentos. Para tanto, realizou-se uma revisão sistemática de revisões existentes sobre morbimortalidade relacionada a medicamentos e uma revisão sistemática de estudos observacionais avaliando danos ocasionados por medicamentos.

Atualmente existem doze revisões sistemáticas de estudos observacionais avaliando danos ocasionados por medicamentos, duas avaliando eventos adversos em seu conceito mais amplo<sup>50, 56</sup>, uma avaliando eventos adversos a medicamentos<sup>43</sup>, uma avaliando eventos evitáveis<sup>48</sup>, uma avaliando hospitalizações devido a eventos adversos a medicamentos<sup>52</sup>, seis avaliando reações adversas a medicamentos<sup>47, 49, 51, 54, 55, 375</sup> e uma avaliando RAM evitáveis<sup>53</sup>. No entanto, atualmente não existem revisões sistemáticas que analisem todos os danos causados pelo uso de medicamentos, considerando subgrupos de população, pontos de atenção à saúde, desenhos de estudo, definições utilizadas, tipos de desfechos e formas de coleta. As revisões existentes avaliam apenas uma parcela do universo que compõe o tema em questão e se restringem a pontos específicos de atenção à saúde ou a grupos específicos de pacientes, impossibilitando uma categorização global do impacto negativo real dos medicamentos na sociedade.

Por meio da revisão de estudos observacionais tornou-se possível avaliar a prevalência, as causas, as consequências, as características, as classes farmacológicas e os fatores de risco de todos os danos ocasionados por medicamentos nas diversas populações e nos diversos pontos de atenção à saúde, considerando as diferentes formas de coleta e as diversas definições utilizadas. Foram incluídos 573 estudos observacionais (285 transversais, 261 coortes, 20

caso-controle e 7 caso-controle aninhado), totalizando uma população de aproximadamente 839 milhões de pacientes.

Existe atualmente uma grande diversidade entre os componentes considerados como parte da definição de EAM e PRM. Há autores que consideram como componentes de EAM apenas EM e RAM. Outros utilizam conceitos estendidos de EAM, incluindo OV, IM, MI, NA, RD, MD, OT, FT como componentes. E o mesmo ocorre para os componentes de PRM. Existem autores que consideram RAM, OV, IM, MI, NA, RD, MD, OT, FT como componentes de PRM e outros não consideram NA como componente. Tal diversidade já havia sido descrita. Pintor-marmol *et al.* (2012) identificou 60 termos e 189 definições diferentes ligadas à segurança do paciente relacionada com os medicamentos<sup>45</sup>, o que torna evidente a necessidade de padronização dos termos e definições utilizados no que diz respeito à segurança no uso de 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 as definições aceitas, determinando uma terminologia própria e as relações entre os conceitos<sup>42</sup>. Quanto aos componentes considerados como parte da definição de RNM, observa-se que todos os estudos consideraram RAM, OV, FT, MD e OT como componentes, o que está de acordo com o proposto pelo terceiro consenso de Granada<sup>17</sup>.

Os eventos adversos a medicamentos podem ocasionar sérias consequências, desde o agravamento de uma patologia existente, a ausência de melhora esperada no estado de saúde, o surgimento de uma nova enfermidade, a mudança de uma função orgânica ou uma resposta nociva devido ao uso de medicamentos.<sup>42</sup> A prevalência de EAM, quando foram incluídos todos os diferentes pontos de atenção à saúde, subpopulações e formas de coleta, foi de 7,6% . Além disso, 1,5% dos pacientes são hospitalizados devido a EAM e 0,2% faleceram devido a EAM. Estes resultados demonstram o quanto ações de gerenciamento de EAM são imprescindíveis, na medida em que investigam a qualidade de parâmetros que influenciam a ocorrência de dano, fomentam mudanças na conduta dos profissionais de saúde e ampliam evidências acerca da segurança do paciente.<sup>376</sup> Estudo recente desenvolvido no Canadá propõe um sistema de apoio à tomada de decisão clínica específico para a detecção de eventos adversos a medicamentos no ambiente do pronto atendimento.<sup>377</sup> Iniciativas como esta auxiliam na redução dos danos ocasionados por medicamentos.

Os problemas relacionados a medicamentos também têm sido tema de diversos estudos acerca da segurança do paciente no uso de medicamentos. Observou-se que 38,4% dos pacientes possuíam PRM e as prevalência de hospitalizações e óbitos ocasionados por PRM foram de 6,3% e 0,3%, respectivamente. Tais resultados reforçam a necessidade de incorporação de procedimentos de *screening* do risco ligado a medicamentos e de monitoramento de todo o processo de uso de medicamentos. Por meio do conhecimento necessário e de ações bem planejadas, é possível prevenir os danos causados por medicamentos, melhorando a qualidade da assistência prestada no cuidado à saúde.<sup>73, 89, 226</sup>

As reações adversas a medicamentos são também uma importante causa de morbidade, mortalidade e de gastos com a saúde. No que se refere à prevalência de RAM, observou-se que 4,3% dos pacientes apresentam RAM, 6,3% dos pacientes foram hospitalizados devido a RAM e 0,1% dos pacientes faleceram devido à RAM. Revisão sistemática de estudos observacionais publicados até 1999 demonstrou que a prevalência de RAM era de 6,7% (IC 95%: 6,6 - 6,8) e 3,1% dos pacientes eram hospitalizados devido a RAM<sup>47</sup>. Adicionalmente, revisão sistemática de estudos observacionais publicados até 2006 demonstrou que 13% (IC 95%: 9,6 - 14,3) sofreram RAM e a prevalência de hospitalizações devido a RAM foi de 5,1% (2,3-7,9)<sup>51</sup>. Miguel e colaboradores (2012) demonstraram por meio de revisão sistemática e meta-análise que a incidência acumulada de RAM é de 16,88% (IC 95%: 13,56 - 20,21%)<sup>54</sup>.

No que diz respeito às intoxicações, observou-se que a prevalência de intoxicações medicamentosas accidentais (OV) foi de 0,4%, a prevalência de hospitalizações devido a OV foi de 1,6% e a prevalência de mortes devido a OV foi de 0,3%. Tais resultados podem estar relacionados à automedicação, ingestão involuntária e erros de medicação.<sup>175, 378</sup> As intoxicações tem sido referidas como principal estatística quando se pretende dimensionar o impacto negativo dos medicamentos sobre a população e propor ações de uso racional de medicamentos. Esta abordagem, no entanto, é capaz de explicar apenas parcialmente o problema da morbididade relacionada a medicamentos. De fato, a maior parte das intoxicações por medicamentos ocorre por ingestão accidental ou tentativa de suicídio<sup>67, 379</sup> e ações de mudança da gestão clínica de medicamentos dentro dos serviços de saúde tendem a ter pouco impacto sobre esta estatística. É importante ampliar

esta visão, compreendendo que as intoxicações são apenas parte do problema e devem ser analisadas comparativamente a situações com maior grau de evitabilidade, como as falhas terapêuticas, prescrições inappropriadas, automedicação e baixa adesão ao tratamento.

Erros de medicação ocorrem com grande frequência nos diversos serviços de saúde, podendo trazer sérias consequências para os pacientes e para o sistema de saúde. Observou-se que a prevalência de danos ocasionados por erros de medicação (EM) foi de 2,7%, sendo que 8,7% dos pacientes são hospitalizados devido à EM. É importante salientar que estes resultados dizem respeito apenas a estudos sobre erros de medicação que incluíram avaliação de dano. A maioria dos estudos publicados nesta área avalia apenas a ocorrência de erros, sem estabelecer relação entre esses e desfechos em saúde. Este é um aspecto que merece atenção dos pesquisadores para os estudos futuros. Ademais, enfatiza-se que os resultados encontrados podem estar subestimados, visto que os profissionais de saúde, muitas vezes, não relatam a ocorrência de erros de medicação devido ao receio de punições, sentimento de culpa e as preocupações com a gravidade do erro. Estudos mostram que apenas 25% dos erros são relatados pelos profissionais.<sup>380 - 382</sup>

Outro fator importante a ser avaliado no que se refere aos danos ocasionados por medicamentos é a ocorrência de interações medicamentosas. A prevalência dos danos ocasionado por IM foi de 1,7% e a prevalência de hospitalizações devido a IM foi de 0,8%. Tais danos podem ocasionar o aumento ou diminuição da efetividade terapêutica, alteração dos resultados de exames laboratoriais e, ainda, o aparecimento de eventos adversos.<sup>21, 24, 383</sup>

O uso de medicamentos inapropriados (MI) pode ocasionar sérios efeitos adversos, morbidade, mortalidade e, consequentemente maior utilização de serviços de saúde. Verificou-se que a prevalência de danos ocasionados pelo uso de MI foi de 16,8% e 1,0% dos pacientes são hospitalizados devido ao uso de MI. Os idosos são os principais acometidos por esse tipo de dano, o que está relacionado às alterações na composição corporal e nas funções renal e hepática provocadas pelo envelhecimento, interferências farmacocinéticas e farmacodinâmicas em vários medicamentos.<sup>384 - 387</sup>

O paciente também pode apresentar um problema devido à utilização de um medicamento desnecessário. A prevalência de danos ocasionados pelo uso de medicamentos desnecessários foi de 2,1% e a prevalência de hospitalizações

devido ao uso de medicamentos desnecessários foi de 0,2%. Tal problema, muitas vezes está relacionado à alta frequência de automedicação sem orientação de profissionais de saúde. O consumo de medicamentos sem orientação médica associado à falta de conhecimento e ao uso indiscriminado e indevido de medicamentos resulta em consequências sérias ao paciente.<sup>229 - 231</sup>

A omissão na prescrição, transcrição, dispensação ou administração de um medicamento necessário também está associada ao desenvolvimento de danos ao paciente. Observou-se que 5,2% dos pacientes apresentam danos devido à omissão de um tratamento necessário (OT) e observou-se que 3,2% dos pacientes são hospitalizados devido à OT. Um dos fatores associados à omissão do tratamento é a inércia terapêutica, fenômeno comum na gestão médica de pacientes assintomáticos com doenças crônicas e um dos principais determinantes do insucesso no tratamento.<sup>212</sup>

A redução abrupta de dose ou descontinuação de um tratamento pode ocasionar problemas sérios como a síndrome de abstinência e o efeito rebote. A prevalência de danos ocasionados devido à redução abrupta de dose ou interrupção do tratamento (RD) foi de 0,1%. Adicionalmente, observou-se que a prevalência de hospitalizações devido à RD foi de 1,4%.

A não adesão do paciente ao tratamento está relacionada à falta de obtenção dos benefícios esperados do tratamento, ausência de resposta da doença, deterioração da relação profissional/paciente, redução da qualidade de vida dos pacientes e ao aumento do custo financeiro tanto para a pessoa quanto para o sistema de saúde. Observou-se que a prevalência de danos ocasionados por não adesão ao tratamento (NA) foi de 10,1% e que a prevalência de hospitalizações devido à NA foi de 2,5%. Tais resultados podem estar associados ao acesso aos medicamentos, a complexidade do regime terapêutico, o conhecimento sobre o tratamento e sobre a doença, a experiência de medicação, as condições socioeconômicas, religiosas e culturais, a percepção do paciente sobre seu estado de saúde e seu tratamento e a relação entre o paciente e o profissional de saúde.<sup>30, 274, 280, 281</sup> De fato, a baixa adesão ou a não persistência no tratamento pode ser considerado o grande desafio dos sistemas de saúde, principalmente no enfrentamento das condições crônicas. Alguns estudos têm demonstrado o sucesso de algumas intervenções na adesão ao tratamento. Revisões sistemáticas analisando as intervenções farmacêuticas na adesão ao tratamento de pacientes

com doenças crônicas demonstraram que existe uma melhoria significativa da adesão ao tratamento em pacientes acompanhados pelo farmacêutico quando comparados com a população em geral. Adicionalmente, observou-se que aconselhamento, acompanhamento e educação ao paciente durante consultas semanais ou mensais mostram efeito positivo sobre a adesão ao tratamento.<sup>388 - 390</sup>

O paciente também pode desenvolver danos relacionados à inefetividade do tratamento. Observou-se que 7,5% dos pacientes sofrem dano devido à FT e 3,7% dos pacientes são hospitalizados devido à FT. Esses resultados podem estar relacionados à variabilidade genética, alterações farmacocinéticas, tolerância, resistência ao tratamento, subdosagem terapêutica, não adesão ao tratamento, interações medicamentosas e desvios de qualidade do medicamento<sup>5, 303</sup>. Talvez a principal causa ligada à alta ocorrência de falhas no tratamento esteja na organização do serviço de saúde, cuja abordagem permanece centrada nas condições agudas. Evidências sustentam que a reversão desse quadro passa pela mudança no modelo de atenção às condições crônicas e pela incorporação de serviços como o seguimento farmacoterapêutico dos pacientes, no contexto das equipes multiprofissionais e atenção primária à saúde.<sup>391</sup>

A prevalência de morbimortalidade relacionada a medicamentos varia bastante conforme o ponto de atenção à saúde. Observou-se que a atenção primária à saúde/comunidade possui a maior prevalência de EAM, com 28,6%, seguido dos hospitais, com 9,7%, e serviços de emergência, com 3,7%. O mesmo ocorre no que se refere à prevalência de RAM. Verificou-se que prevalência de RAM na atenção primária à saúde/comunidade, em hospitais e em serviços de emergência foi de 8,7%, 4,5% e 3,6%, respectivamente. A prevalência de danos ocasionados por IM também é maior na atenção primária à saúde (8,3%), seguido dos serviços de emergência (1,6%) e dos hospitais (1,0%). Os resultados demonstram que ainda que a atenção secundária e terciária estejam relacionadas a uma grande ocorrência de danos relacionados a medicamentos, a prevalência na atenção primária/comunidade é maior, o que pode estar relacionada ao menor acompanhamento do uso de medicamentos, associado ao uso indiscriminado de medicamentos nesse ponto de atenção à saúde. Na maioria das vezes, a saúde ainda é exercida segundo bases do modelo biomédico, sem acompanhamento e prevenção, mas apenas com diagnóstico, prescrição e dispensação. Observa-se a

necessidade de um profissional responsável pelo acompanhamento durante todo o processo de uso dos medicamentos.<sup>136, 392 - 397</sup>

A prevalência de PRM na atenção primária à saúde também é alta (64,4%), mas em instituições de longa permanência a prevalência é ainda maior (96,0%), o que pode estar relacionado ao fato dos idosos apresentarem maior risco para a ocorrência de danos. A prevalência de outros tipos de danos não foi avaliada nesse ponto de atenção à saúde devido ao fato de haver apenas um estudo<sup>72</sup> em instituições de longa permanência que possibilitou realização de meta-análise e esse estudo avaliava PRM.

Já no que diz respeito à prevalência de OV por ponto de atenção à saúde, a situação é diferente. Observou-se que a prevalência de OV é maior em hospitais (0,8%), seguido da atenção primária à saúde e comunidade (0,5%) e dos serviços de emergência (0,3%). Tal resultado pode estar associado à necessidade de hospitalização na maioria dos casos de OV.<sup>398 - 403</sup>

Algumas faixas etárias estão relacionadas à maior ocorrência de morbimortalidade relacionada a medicamentos. Observou-se que, entre as subpopulações estudadas, os idosos representam a faixa etária com a maior prevalência de EAM (17,6%), de PRM (90,3%), de RAM (5,5%) e de IM (31,2%). Além disso, verificou-se que as maiores prevalências de hospitalizações ocasionadas por EAM, PRM, RAM e IM foram observadas em idosos, sendo 7,6%, 21,4%, 13,1% e 1,4%, respectivamente. Estes resultados são consistentes com o descrito na literatura, onde se atribui aos idosos uma maior prevalência de danos ocasionados por medicamentos, que está relacionada principalmente ao aumento do número de comorbidades, polimedicação e alterações fisiológicas, como a redução da atividade renal e hepática.<sup>155, 404, 405</sup>

As crianças também são um grupo de risco para a ocorrência de danos, fato que pode ser justificado pelas diferenças na farmacocinética, farmacodinâmica dos medicamentos, por fatores de exposição, armazenamento inadequado dos medicamentos nos domicílios, assim como às consequências da prática da automedicação, prescrição médica inadequada e da falta de pesquisas adequadas para a liberação do consumo de medicamentos nessa faixa etária.<sup>55, 406</sup> Ao analisar a prevalência de OV por faixa etária observou-se que a prevalência é maior em crianças (1,8%), seguido de idosos (0,6%), adultos e idosos (0,2%) e população sem restrição de faixa etária (0,2%). Esses dados são corroborados com os dados do

SINITOX, que demonstram que as crianças são as principais vítimas de intoxicações accidentais por medicamentos. Nas últimas décadas, os medicamentos têm sido relatados por vários autores como os maiores causadores de agravo na infância, principalmente na faixa etária de 0 a 4 anos.<sup>180</sup>

Para o planejamento de medidas de intervenção e prevenção dos danos ocasionados por medicamentos, é necessária a utilização de métodos eficientes na detecção de tais danos. Sendo assim, as prevalências dos danos também foram avaliadas levando em consideração os diferentes métodos de detecção. Observou-se que as maiores prevalências de EAM foram detectadas por meio de entrevista (20,0%) e entrevistas e revisão de prontuários (9,6%). Adicionalmente, observou-se que a prevalência de PRM foi maior quando detectada por meio de revisão de prontuários (57,5%), seguido de entrevistas (32,1%). Já no que se trata da prevalência de RAM, quando detectada por notificações e revisões de prontuários foi de 17,5% e por entrevistas e revisão de prontuários foi de 14,9%. Além disso, as maiores prevalências de OV foram detectadas por entrevistas (1,6%) e pesquisa em base de dados (0,9%) e as maiores prevalências de danos ocasionados por IM foram detectadas por meio de revisão de prontuários (2,5%) e entrevistas (1,1%). Esses resultados demonstram a grande variação nas prevalências dos danos ocasionados por medicamentos quando detectados por diferentes métodos, sendo alguns deles mais sensíveis e específicos que outros. Isso demonstra a necessidade de padronização da forma como os danos são detectados, sendo o ideal uma combinação de métodos que utilizam diferentes abordagens. Existe uma preocupação entre profissionais de saúde, pesquisadores e gestores de saúde no que diz respeito aos métodos para avaliação de danos. A OMS criou em 2002 um Grupo de Trabalho com o objetivo de estudar metodologias para avaliar de forma sistemática a segurança do paciente nos serviços de saúde e definiu o programa 2005 – *World Alliance for Patient Safety* para o desenho, planejamento e monitoramento de ações para segurança do paciente, integradas entre os países. Melhorias nos métodos de detecção de danos ocasionados por medicamentos possibilitarão uma maior eficiência na identificação dos danos, contribuindo na realização de ações de prevenção e intervenção, resultando em benefícios importantes no que se refere à segurança do paciente.<sup>142, 407 - 411</sup>

Os principais grupos farmacológicos envolvidos na ocorrência de EAM foram o dos medicamentos que atuam no sistema nervoso (12,9%), anti-infecciosos

(10,0%) e antineoplásicos e imunomoduladores (10,0%). Quanto à ocorrência de PRM, os principais grupos farmacológicos envolvidos foram o dos medicamentos que atuam no sistema nervoso (24,3%) e o dos medicamentos cardiovasculares (23,5%). Em se tratando da ocorrência de RAM, os principais grupos farmacológicos envolvidos foram o dos antineoplásicos e imunomoduladores (12,3%), o dos medicamentos cardiovasculares (8,6%), anti-infecciosos (8,5%) e o dos medicamentos que atuam no sistema nervoso (6,6%). E os principais grupos farmacológicos envolvidos na ocorrência de OV foram o dos medicamentos que atuam no sistema nervoso (14,5%), no sistema respiratório (8,9%) e no sistema cardiovascular (8,6%). Tais resultados são corroborados por vários estudos que demonstram a alta prevalência de danos ocasionados pelo uso desses medicamentos<sup>412 - 419</sup>.

Analizar os fatores de risco que condicionam o surgimento de danos ocasionados por medicamentos é de extrema importância para elaborar ações de prevenção e intervenção voltadas à pacientes de risco. Em relação aos fatores populacionais de risco de morbimortalidade relacionada a medicamentos, observou-se que os principais fatores de risco foram: idade acima de 65 anos, idade abaixo de 2 anos, presença de comorbidades, uso de quatro ou mais medicamentos, gênero feminino, baixo nível educacional, uso de medicamentos inapropriados, uso de medicamentos que atuam no sistema nervoso central, uso de medicamentos cardiovasculares, uso de anti-infecciosos e a presença de doença renal. Estudos têm demonstrado a relação entre estes fatores populacionais e a ocorrência de danos ocasionados por medicamentos.<sup>405, 420 - 426</sup> Esses dados são importantes para o desenvolvimento de instrumentos de rastreamento e estratificação de risco de morbimortalidade relacionada a medicamentos na atenção à saúde, de modo a estabelecer as necessidades de saúde de uma população específica e garantir aos pacientes uma assistência adequada no contexto de sua cultura e suas preferências.<sup>427, 428</sup>

No que diz respeito às análises de heterogeneidade, como esperado, observou-se alta heterogeneidade nas meta-análises de prevalências de morbimortalidade relacionada a medicamentos, o que pode ser justificado pelas grande diversidade metodológica entre os estudos, dada pela variedade de métodos de detecção utilizados, pontos de atenção à saúde, subpopulações estudadas e nas definições e classificações terminológicas adotadas. Tais fontes de heterogeneidade

já foram descritas por outros autores<sup>44, 45, 54</sup>. Para tentar minimizar a heterogeneidade, foram realizadas meta-análises das prevalências considerando o desenho do estudo, tipo de dano avaliado, ponto de atenção à saúde, forma de coleta e faixa etária.

Avaliando-se a prevalência de EAM por ponto de atenção à saúde e faixa etária, observou-se que as maiores prevalências de EAM foram em pacientes hospitalizados sem restrição de faixa etária (34,6%) e em idosos atendidos na atenção primária à saúde (33,8%). E, avaliando a prevalência de EAM por ponto de atenção à saúde e método de detecção, observou-se que a prevalência é maior na atenção primária à saúde e comunidade quando detectada por meio de revisão de prontuários (40,7%). Além disso, observou-se que ao avaliar a prevalência de EAM por faixa etária e método de detecção, a prevalência é maior em idosos quando detectada por meio de revisão de prontuários (22,8%).

Ao analisar a prevalência de RAM considerando-se análise por subgrupos de ponto de atenção à saúde e faixa etária, observou-se que a maior prevalência foi em idosos na atenção primária à saúde (15,1%). Observou-se que, ao avaliar por subgrupos de ponto de atenção à saúde e forma de coleta, a prevalência foi maior na atenção primária à saúde quando detectada por meio de entrevista e revisão de prontuários (26,1%). E a análise da prevalência de RAM considerando-se análise por subgrupos de faixa etária e forma de coleta demonstrou que a maior prevalência foi em idosos por meio de entrevistas e revisão de prontuários (26,1%).

Várias fontes de heterogeneidade foram identificadas. No entanto, o ajuste por subgrupos destas fontes não alterou significativamente os resultados de heterogeneidade. Isso demonstra a necessidade de criação de critérios de qualidade específicos para estudos avaliando a morbimortalidade relacionada a medicamentos. A qualidade dos estudos primários e, consequentemente, das revisões sistemáticas, poderia ser melhorada por meio das seguintes recomendações:

- Padronização dos termos, definições e componentes considerados como parte das definições no que se refere à segurança no uso de medicamentos;
- Padronização dos métodos de detecção utilizados na identificação dos danos ocasionados por medicamentos;

- Descrição detalhada dos métodos, explicitando os critérios de inclusão, exclusão, o local do estudo, a população-alvo, a forma de coleta, a análise dos dados e os desfechos avaliados;
- Realização de análises de grupos específicos de ponto de atenção à saúde, faixa etária, forma de coleta dos dados, tipo de dano avaliado e definição considerada.

Adicionalmente, a fim de analisar a morbimortalidade relacionada a medicamentos no Brasil, foram analisados os 45 estudos que foram realizados no Brasil, os quais totalizaram uma população de aproximadamente 11 milhões de pessoas.

No que diz respeito à prevalência de EAM no Brasil, observou-se que em crianças atendidas em serviços de emergência a prevalência foi de 4,0% e em adultos e idosos hospitalizados variou de 15,6% a 34,1%. Comparando-se tais resultados com os de outros estudos, observa-se que a prevalência de EAM em adultos e idosos hospitalizados no Brasil é maior que a prevalência em diversos países, como EUA (7,6%)<sup>429</sup>, Índia (6,4%)<sup>430</sup>, Espanha (5,5%)<sup>78</sup>, Tailândia (2,5%)<sup>431</sup> e Arábia Saudita (0,2%)<sup>432</sup>.

Em relação aos PRM, observou-se que, no Brasil, a prevalência em pacientes atendidos em serviços de emergência variou de 31,6% a 38,2%. Dados internacionais de revisão sistemática mostram que pelo menos 28% de todas as visitas ao pronto atendimento são relacionadas a problemas da farmacoterapia, de 8,6 a 24,2% destas levam a admissões hospitalares e 70% dos eventos são considerados evitáveis.<sup>433</sup> Estudos prospectivos mostram, ainda, que 38,6 a 65,3% destes casos não são detectados pela equipe médica como sendo ocasionados por medicamentos.<sup>434, 435</sup>

No que se refere às RAM, observou-se que a ocorrência de RAM alcança aproximadamente 20 a cada 100 crianças na comunidade e 52 a cada 100 adultos ou idosos hospitalizados. Em outros países, estudos sobre prevalência de RAM apresentam resultados bastante inferiores. Na Alemanha, a prevalência de RAM na atenção primária à saúde e comunidade é de 1,7% em crianças<sup>436</sup> e 5,7% na população sem restrição de faixa etária<sup>7</sup>. Na Austrália, 1,4% das crianças em serviços de emergência<sup>437</sup> e 14,6% dos idosos hospitalizados<sup>206</sup> desenvolvem RAM.

Com relação aos erros de medicação, observou-se que a prevalência dos danos ocasionados por estes erros em crianças atendidas em serviços de emergência no Brasil foi de 0,5% e com relação as intoxicação, observou-se que em adultos e idosos a prevalência foi de 4,2%, em crianças foi de 1,5% e em pacientes sem restrição de faixa etária foi de 5,5%.

A prevalência de danos devido à interações medicamentosas em pacientes hospitalizados no Brasil foi de 49,7%. Estudos demonstram que na Alemanha, 8,3% dos pacientes na atenção primária à saúde e comunidade apresentam IM.<sup>7</sup> No Canadá, a prevalência de IM em idosos em serviços de emergência é de 31,1%.<sup>438</sup> Nos Estados Unidos, 3,2% dos pacientes em serviços de emergência apresentam IM<sup>224</sup>.

Quanto aos danos ocasionados por não adesão ao tratamento no Brasil, observou-se que a prevalência destes em serviços de emergência foi de 16,4%. Tal resultado mostra-se superior a resultados de estudos internacionais. Estudo realizado na Alemanha demonstrou que 9,7% dos pacientes na atenção primária à saúde e comunidade sofrem consequências da não adesão ao tratamento.<sup>7</sup> Na Índia, 7,6% dos idosos em serviços de emergência sofrem dano devido a não adesão ao tratamento.<sup>439</sup> Nos Estados Unidos, 9,1% dos pacientes atendidos em serviços de emergência não aderem ao tratamento<sup>224</sup> e 5,5% dos idosos são hospitalizados devido a não adesão ao tratamento.<sup>73</sup>

Tais resultados demonstram que a prevalência de morbimortalidade relacionada a medicamentos no Brasil é superior a países como os Estados Unidos e Alemanha. Nos EUA o custo decorrente deste problema chegou a 289 bilhões de dólares em 2008<sup>35</sup> e na Alemanha chegou a 816 milhões de euros em 2007<sup>81</sup>. Suspeita-se, portanto, que os custos decorrentes dos danos ocasionados por medicamentos no Brasil sejam ainda maiores, relativamente, do que nestes países, sendo necessários estudos que estimem o custo da morbimortalidade relacionada a medicamentos em nosso país.

O presente estudo demonstra o quanto a morbimortalidade relacionada a medicamentos, no Brasil e no mundo, tornou-se um grande problema de saúde pública com grande impacto sobre a sociedade e sobre os sistemas de saúde, sendo responsável por uma alta parcela de internações hospitalares e mortes. Os medicamentos estão entre as principais causas de morte e hospitalizações. Estudos

demonstram que os medicamentos causam mais hospitalizações que muitas comorbidades importantes como o infarto de miocárdio, o *diabetes mellitus* e a asma.<sup>46, 440 - 442</sup>

A alta prevalência de morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos nos diversos pontos de atenção à saúde exige medidas de avaliação e estratificação de risco populacional, além de ações preventivas, de intervenção precoce. Medidas para a gestão clínica eficiente dos medicamentos nos pontos de atenção à saúde devem ser adotadas a partir desta perspectiva, a fim de contribuir para redução do impacto social e econômico dos danos ocasionados por medicamentos.

## 6 CONCLUSÃO

- Foram encontradas 12 revisões sistemáticas de estudos observacionais publicadas avaliando danos ocasionados por medicamentos. No entanto, não há revisões sistemáticas que analisem todos os danos causados pelo uso de medicamentos e as revisões existentes se restringem a pontos específicos de atenção à saúde ou a grupos específicos de pacientes, impossibilitando uma análise global do impacto negativo dos medicamentos na sociedade.
- Os resultados demonstraram que a morbimortalidade relacionada a medicamentos acomete principalmente a população idosa na comunidade, sendo a revisão de prontuários e as entrevistas os métodos que detectam a maior prevalência de danos.
- Foram identificadas várias fontes de heterogeneidade nas meta-análises de prevalência de morbimortalidade relacionada a medicamentos, sendo as principais: grande diversidade metodológica entre os estudos, dada pela variedade de métodos de detecção utilizados, locais de realização dos estudos, subpopulações estudadas e nas definições e classificações terminológicas adotadas. Isso demonstra a necessidade de criação de critérios de qualidade específicos para estudos avaliando a morbimortalidade relacionada a medicamentos.
- Os principais grupos farmacológicos envolvidos na ocorrência de danos foram os medicamentos que atuam no sistema nervoso central, os antineoplásicos e imunomoduladores, os anti-infecciosos e os medicamentos cardiovasculares.
- Os principais fatores de risco que condicionam o surgimento de danos ocasionados por medicamentos foram idade acima de 65 anos, idade abaixo de 2 anos, presença de comorbidades, número de medicamentos acima de quatro, gênero feminino, baixo nível educacional, uso de medicamentos inapropriados, uso de medicamentos que atuam no sistema nervoso central, uso de medicamentos cardiovasculares, uso de anti-infecciosos e a presença de doença renal.

## REFERÊNCIAS

1. 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, p.793-802, 2008.
2. 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.
3. 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, p.682-5, 2012.
4. HAKKARAINEN, K. M. *et al.* Modelling drug-related morbidity in Sweden using an expert panel of physicians. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, p.1309-19, 2012.
5. FERNANDEZ-LLIMOS, F. *et al.* Morbidity and mortality associated with pharmacotherapy. Evolution and current concept of drug-related problems. **Curr Pharm Des**, v. 10, p.3947-67, 2004.
6. ALVES, C.; BATEL-MARQUES, F.; MACEDO, A. F. Data sources on drug safety evaluation: A review of recent published meta-analyses. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 21, p.21-33, 2012.
7. LEWINSKI, D. *et al.* Prevalence and safety-relevance of drug-related problems in German community pharmacies. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 19, p.141-9, 2010.
8. AAGAARD, L.; WEBER, C. B.; HANSEN, E. H. Adverse Drug Reactions in the Paediatric Population in Denmark A Retrospective Analysis of Reports Made to the Danish Medicines Agency from 1998 to 2007. **Drug Safety**, v. 33, p.327-39, 2010.
9. AL-OLAH, Y. H.; AL THIAB, K. M. Admissions through the emergency department due to drug-related problems. **Ann Saudi Med**, v. 28, p.426-9, 2008.
10. MEDEIROS-NETTO, A. S.; MELO, F. B.; SILVA, W. B. Freqüência de problemas relacionados com medicamentos em pacientes que procuram o serviço de urgência de um hospital regional. **Seguimiento Farmacoterapéutico**, v. 3, p.213-24, 2005.

11. PIRMOHAMED, M. *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. **Bmj**, v. 329, p.15-9, 2004.
12. JOHNSON, J.; BOOTMAN, L. Drug-related morbidity and mortality and the economic impact of pharmaceutical care. **Am J Health Syst Pharm**, v. 54, p.554-8, 1997.
13. BATES, D. W. *et al.* The costs of adverse drug events in hospitalized patients. **Jama-Journal of the American Medical Association**, v. 277, p.307-11, 1997.
14. BOOTMAN, J. L.; HARRISON, D. L.; COX, E. The health care cost of drug-related morbidity and mortality in nursing facilities. **Arch Intern Med**, v. 157, p.2089-96, 1997.
15. CIPOLLE, R. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. **Pharmaceutical Care Practice - The Clinician's Guide**. 2. ed. New York: McGraw-Hill, 2004.
16. CONSENSUS COMITEE. Second Consensus of Granada on Drug Therapy Problems. **Ars Pharmaceutica**, v. 43, p.175-84, 2002.
17. CONSENSUS COMITEE. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). **Ars Pharm**, v. 48, p.5-17, 2007.
18. DORMANN, H. *et al.* Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. **Journal of Internal Medicine**, v. 255, p.653-63, 2004.
19. SUH, D. C. *et al.* Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. **Ann Pharmacother**, v. 34, p.1373-9, 2000.
20. GOLAY, A. Pharmacoeconomic aspects of poor adherence: can better adherence reduce healthcare costs? **Journal of Medical Economics**, v., p.594-608, 2011.
21. HAMPTON, T. Data mining approach shows promise in detecting unexpected drug interactions **Journal of the American Medical Association**, v. 306, p.144, 2011.
22. HARTMAN, S. E. Why do ineffective treatments seem helpful? A brief review. **Chiropractic & Osteopathy**, v. 17, p.10, 2009.

23. KOBBERLING, J. Ineffective treatments are harmful. **Deutsches Aerzteblatt international**, v. 107, p.196, 2010.
24. 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, p.170-8, 2011.
25. SILVA, A. E. B. C. *et al.* Eventos adversos a medicamentos em um hospital sentinel do Estado de Goiás, Brasil. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 19, p.378-86, 2011.
26. ERNST, F. R.; GRIZZLE, A. J. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. **J Am Pharm Assoc (Wash)**, v. 41, p.192-9, 2001.
27. SORODOC, V. *et al.* Epidemiology of acute drug poisoning in a tertiary center from Iasi County, Romania. **Hum Exp Toxicol**, v. 30, p.1896-903, 2011.
28. VILLA, T. C. S. *et al.* Fatores preditivos aos resultados desfavoráveis no tratamento da tuberculose: revisão integrativa da literatura (2001-2005). **Online Brazilian Journal of Nursing**, v., 2008.
29. VLAYEN, A. *et al.* Incidence and preventability of adverse events requiring intensive care admission: a systematic review. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, v., p.1-13, 2011.
30. TRAYNOR, K. Poor medication adherence remains a problem. **Am J Health Syst Pharm**, v. 69, p.1850, 2012.
31. TANGIISURAN, B. *et al.* Adverse Drug Reactions in a Population of Hospitalized Very Elderly Patients. **Drugs Aging**, v., 2012.
32. NINAN, B.; WERTHEIMER, A. I. Withdrawing Drugs in the U.S. Versus Other Countries. **INNOVATIONS in pharmacy**, v. 3, 2012.
33. HAKKARAINEN, K. M. *et al.* Methods for assessing the preventability of adverse drug events: a systematic review. **Drug Saf**, v. 35, p.105-26, 2012.
34. FERNANDEZ-CARRION, F. *et al.* Withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit. incidence and risk factors. **Med Intensiva**, v., 2012.

35. NEW ENGLAND HEALTHCARE INSTITUTE (NEHI). **Thinking Outside the Pillbox: A System-wide Approach to Improving Patient Medication Adherence for Chronic Disease.** Disponível em:<[http://www.nehi.net/publications/44/thinking\\_outside\\_the\\_pillbox\\_a\\_systemwide\\_approach\\_to\\_improving\\_patient\\_medication\\_adherence\\_for\\_chronic\\_disease](http://www.nehi.net/publications/44/thinking_outside_the_pillbox_a_systemwide_approach_to_improving_patient_medication_adherence_for_chronic_disease).> Acesso em:27 de novembro de 2012.
36. JOHNSON, J. A.; BOOTMAN, J. L. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. **Arch Intern Med**, v. 155, p.1949-56, 1995.
37. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Parcerias para diminuir o mau uso de medicamentos. **Saúde Pública**, v. 40, p.191-4, 2006.
38. MORRIS, C. *et al.* Preventing drug-related morbidity-determining valid indicators. **International Journal for Quality in Health Care**, v. 14, p.183-98, 2002.
39. HEPLER, C., D.; STRAND, L. M. Oportunidades y responsabilidades en la Atención Farmacéutica. **Am J Hosp Pharm**, v. 47, p.533-43, 1990.
40. CORRER, C. J.; OTUKI, M. F.; SOLER, O. Assistência farmacêutica integrada ao processo de cuidado em saúde: gestão clínica do medicamento. **Rev Pan-Amaz Saude** **2010**, v. 2, p.41-9, 2011.
41. CHENG, Y. *et al.* Economic, clinical, and humanistic outcomes (ECHOs) of pharmaceutical care services for minority patients: A literature review. **Res Social Adm Pharm**, v., 2012.
42. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Conceptual framework for the international classification for patient safety:** WHO 2009.
43. CANO, F. G.; ROZENFELD, S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. **Cadernos De Saude Publica**, v. 25, p.S360-S72, 2009.
44. KVASZ, M. *et al.* Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Critique of a Meta-analysis. **Medscape General Medicine**, v. 2, 2000.
45. PINTOR-MARMOL, A. *et al.* Terms used in patient safety related to medication: a literature review. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v., 2012.
46. LAZAROU, J.; POMERANZ, B. H.; COREY, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients - A meta-analysis of prospective studies. **Jama-Journal of the American Medical Association**, v. 279, p.1200-5, 1998.

47. WIFFEN, P. *et al.* Adverse drug reactions in hospital patients: a systematic review of the prospective and retrospective studies (Provisional abstract). **Bandolier**, v., p.1-14, 2002.
48. KANJANARAT, P. *et al.* Nature of preventable adverse drug events in hospitals: A literature review. **American Society of Health-System Pharmacists**, v. 60, p.1750-9, 2003.
49. SANTOS, D. B. D.; COELHO, H. L. L. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, v. 4, p.341-9, 2004.
50. MENDES, W. *et al.* Revisão dos estudos de avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospitais. **Rev Bras Epidemiol**, v. 8, p.393-406, 2005.
51. CANAS, E. P.; DEL CASTILLO, J. D. L. Adverse drug reactions in patients visiting a general hospital: A meta-analysis of results. **Anales De Medicina Interna**, v. 24, p.574-8, 2007.
52. ATIQI, R. *et al.* Meta-analysis of recent studies on patients admitted to hospital due to adverse drug effects. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 47, p.549-55, 2009.
53. HAKKARAINEN, K. M. *et al.* Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions--a meta-analysis. **PLoS One**, v. 7, p.e33236, 2012.
54. MIGUEL, A. *et al.* Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v., 2012.
55. SMYTH, R. M. *et al.* Adverse drug reactions in children--a systematic review. **PLoS One**, v. 7, p.e24061, 2012.
56. VLAYEN, A. *et al.* Incidence and preventability of adverse events requiring intensive care admission: a systematic review. **J Eval Clin Pract**, v. 18, p.485-97, 2012.
57. COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Annals of Internal Medicine**, v. 126, p.376-80, 1997.

58. HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]**. ed: The Cochrane Collaboration, 2011.
59. CASSIANI, S. H. B. A segurança do paciente e o paradoxo no uso de medicamentos. **Revista brasileira de enfermagem**, v., p.95-9, 2005.
60. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **International drug monitoring: the role of national centers**. Genebra OMS 1972.
61. KAWANO, D. F. et al. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, p.487-95, 2006.
62. CALDERON-OSPINA, C.; BUSTAMANTE-ROJAS, C. The DoTS classification is a useful way to classify adverse drug reactions: a preliminary study in hospitalized patients. **Int J Pharm Pract**, v. 18, p.230-5, 2010.
63. MENÉNDEZ-CONDE, C. P. et al. Adverse drug reactions which provoke hospital admission. **Resultados negativos asociados al uso de medicamentos que motivan ingreso hospitalario**, v. 35, p.236-43, 2011.
64. NOBLAT, A. C. B. et al. Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. **Rev Assoc Med Bras**, v. 57, p.42-5, 2011.
65. SALMERON-GARCIA, A. et al. Detection of adverse drug reactions through the minimum basic data set. **Pharm World Sci**, v. 32, p.322-8, 2010.
66. AVSAROGULLARI, L. et al. Characteristics of acute adult poisonings in a university hospital emergency department in central Turkey: a three-year analysis. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 62, p.129-33, 2012.
67. MOTA, D. M. et al. [Profile of mortality by intoxication with medication in Brazil, 1996-2005: portrait of a decade]. **Cien Saude Colet**, v. 17, p.61-70, 2012.
68. OPRESCU, F. et al. Pediatric Poisonings and Risk Markers for Hospital Admission in a Major Emergency Department in Romania. **Maternal and Child Health Journal**, v. 16, p.495-500, 2012.
69. ZHOU, L. et al. Poisoning deaths in Central China (Hubei): A 10-year retrospective study of forensic autopsy cases. **J Forensic Sci**, v. 56 Suppl 1, p.S234-7, 2011.

70. RUPPAR, T. M.; CONN, V. S. Medication adherence: still looking for the answer. **Research in Gerontological Nursing**, v. 4, p.159-60, 2011.
71. CASTELINO, R. L.; BAJOREK, B. V.; CHEN, T. F. Are interventions recommended by pharmacists during Home Medicines Review evidence-based? **J Eval Clin Pract**, v. 17, p.104-10, 2011.
72. NISHTALA, P. S. *et al.* A retrospective study of drug-related problems in Australian aged care homes: medication reviews involving pharmacists and general practitioners. **J Eval Clin Pract**, v. 17, p.97-103, 2011.
73. SOMERS, A. *et al.* Contribution of drug related problems to hospital admission in the elderly. **J Nutr Health Aging**, v. 14, p.477-82, 2010.
74. AGARWAL, S. *et al.* Prevalence of adverse events in pediatric intensive care units in the United States. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 11, p.568-78, 2010.
75. DEQUITO, A. B. *et al.* Preventable and Non-Preventable Adverse Drug Events in Hospitalized Patients A Prospective Chart Review in the Netherlands. **Drug Safety**, v. 34, p.1089-100, 2011.
76. LIEBER, N. S.; RIBEIRO, E. Adverse drug reactions leading children to the emergency department. **Rev Bras Epidemiol**, v. 15, p.265-74, 2012.
77. ROZENFELD, S. *et al.* Adverse effects from drugs in a public hospital: pilot study. **Revista De Saude Publica**, v. 43, p.887-90, 2009.
78. ZAPATERO GAVIRIA, A. *et al.* [Adverse drug events in patients hospitalized in internal medicine]. **Rev Clin Esp**, v. 210, p.263-9, 2010.
79. RAJAKANNAN, T. *et al.* Cost of Adverse Drug Reactions in a South Indian Tertiary Care Teaching Hospital. **J Clin Pharmacol**, v., 2011.
80. ROTTENKOLBER, D. *et al.* Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v., 2011.
81. STARK, R. G.; JOHN, J.; LEIDL, R. Health care use and costs of adverse drug events emerging from outpatient treatment in Germany: a modelling approach. **BMC Health Serv Res**, v. 11, 2011.

82. FERNANDEZ-LLIMOS, F. *et al.* Evolución del concepto de problemas relacionados con medicamentos: resultados como el centro del nuevo paradigma **Seguimiento Farmacoterapéutico**, v. 3, p.167-88, 2005.
83. ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Clarification of terminology in drug safety. **Drug Safety**, v. 28, p.851-70, 2005.
84. NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION (NCC MERP). **The First Ten Years. Defining the Problem and Developing Solutions.** Disponível em:<<http://www.nccmerp.org/pdf/reportFinal2005-11-29.pdf>> Acesso em:26 de novembro de 2012.
85. BATES, D. W. *et al.* Relationship between medication errors and adverse drug events. **J Gen Intern Med**, v. 10, p.199-205, 1995.
86. MCNUTT, R. A.; ABRAMS, R. I. A model of medical error based on a model of disease: interactions between adverse events, failures, and their errors. **Qual Manag Health Care**, v. 10, p.23-8, 2002.
87. MASOTTI, P.; MCCOLL, M. A.; GREEN, M. Adverse events experienced by homecare patients: a scoping review of the literature. **Int J Qual Health Care**, v. 22, p.115-25, 2010.
88. LISBY, M. *et al.* How are medication errors defined? A systematic literature review of definitions and characteristics. **Int J Qual Health Care**, v. 22, p.507-18, 2010.
89. AIZENSTEIN, M. L.; TOMASSI, M. H. Drug Related Problems; Adverse Drug Reaction, Medication Errors: The requirement of an uniform definition and classification. **Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: A necessidade de uma padronização nas definições e classificações**, v. 32, p.169-73, 2011.
90. BJORKMAN, I. K.; SANNER, M. A.; BERNSTEN, C. B. Comparing 4 classification systems for drug-related problems: processes and functions. **Res Social Adm Pharm**, v. 4, p.320-31, 2008.
91. ESPEJO, J.; FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F.; MACHUCA, M. Drug related problems: Definition and proposal for its inclusion in the International Classification of Primary Care (ICPC) from WONCA. **Pharm Care Esp**, v. 4, p.122-7, 2002.

92. FERNANDEZ-LLIMOS, F.; FAUS, M. J. From "drug-related problems" to "negative clinical outcomes". **Am J Health Syst Pharm**, v. 62, p.2348,50-,50, 2005.
93. MEYBOOM, R. H.; LINDQUIST, M.; EGBERTS, A. C. An ABC of drug-related problems. **Drug Saf**, v. 22, p.415-23, 2000.
94. VAN MIL, J. W. *et al.* Drug-related problem classification systems. **Ann Pharmacother**, v. 38, p.859-67, 2004.
95. STRAND, L. M. *et al.* Drug-related problems: their structure and function. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 24, p.1093-7, 1990.
96. CIPOLE, R. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. **Pharmaceutical Care practice**. ed. New York: McGraw-Hill, 1998.
97. STRAND, L. M. *et al.* Problemas relacionados con el medicamento: su estructura y función. **Pharmaceutical Care España**, v. 1, p.127-32, 1999.
98. AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS. ASHP Statement on pharmaceutical care. **Am J Hosp Pharm**, v. 50, p.1720-3, 1993.
99. AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS. ASHP guidelines on a standardized method for pharmaceutical care. In: J. D. (Ed.). **Best practices for health-system pharmacy**. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 1996. p. 109-11.
100. SCHAEFER, M. How indispensable are pharmacists? Results of a study on documenting drug-related problems in the pharmacy. **Deutsche Apotheker Zeitung**, v. 33, p.3019-27, 1995.
101. SCHAEFER, M. Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc. **Pharm World Sci**, v. 24, p.120-7, 2002.
102. HANLON, J. T. *et al.* A method for assessing drug therapy appropriateness. **J Clin Epidemiol**, v. 45, p.1045-51, 1992.
103. VAN MIL, J. W. F.; TROMP, T. F. J. Coding frequently asked questions during the pharmaceutical care process with the Pas System. **J Appl Ther**, v. 1, p.351-5, 1997.

104. IJBen, G. *et al.* Quantification of communication processes, is it possible? **Pharm World Sci**, v. 21, p.195-9, 1999.
105. WESTERLUND, T.; ALMARSDÓTTIR, A. B.; MELANDER, A. Drug-related problems and pharmacy interventions in community practice. **Int J Pharm Pract**, v. 7, p.40-50, 1999.
106. WESTERLUND, T. A national pharmacy chain-pros and cons of the Swedish system. **J Manage Pharmaceut Care**, v. 1, p.83-8, 2001.
107. WESTERLUND, T. **Drug-related problems: identification, characteristics and pharmacy interventions.** f. Dissertation - Department of Social Medicine, Göteborg University, Göteborg, Sweden, 2002.
108. WESTERLUND, L. O. T. *et al.* Pharmacy practitioners' views on computerized documentation of drug-related problems. **Ann Pharmacother**, v. 37, p.354-60, 2003.
109. PANEL DE CONSENSO AD HOC. Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. **Pharmaceutical Care España**, v. 1, p.107-12, 1999.
110. KRSKA, J. *et al.* Pharmacist-led medication review in patients over 65: a randomized, controlled trial in primary care. **Age Ageing**, v. 30, p.205-11, 2001.
111. KRSKA, J. *et al.* A classification system for issues identified in pharmaceutical care practice. **Int J Pharm Pract**, v. 10, p.91-100, 2002.
112. MACKIE, C. A. **Randomised controlled trial of medication review.** In: **Repeat prescribing in general practice: the development and evaluation of methodologies to improve the quality and cost-effectiveness of repeat prescribing.** f. Thesis -, University of Strathclyde, Glasgow, UK, 2002.
113. FORO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA. Documento sobre PRM y RNM: conceptos y definiciones. **Farmacêuticos**, v. 315, p.28-9, 2006.
114. PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE (PCNE). **PCNE Classification for Drug related problems V 6.2.** Disponível em:<<http://www.pcne.org>> Acesso em:15 de novembro de 2012.
115. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica - Proposta.** Brasília: OPAS 2002.

116. RAO, D. *et al.* Drug therapy problems found in ambulatory patient populations in Minnesota and South Australia. **Pharmacy World and Science**, v. 29, p.647-54, 2007.
117. CUBERO-CABALLERO, S. *et al.* Drug-related problems in the emergency department observation area of a third-level hospital. **Farm Hosp**, v. 30, p.187-92, 2006.
118. SANTAMARÍA-PABLOS, A. *et al.* Negative results related to drugs required in hospitalisation. **Resultados negativos asociados con medicamentos como causa de ingreso hospitalario**, v. 33, p.12-25, 2009.
119. BAENA, M. I. *et al.* Medicine-related problems resulting in emergency department visits. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 62, p.387-93, 2006.
120. GARCÍA, V. *et al.* Resultados negativos asociados con la medicación en un servicio de urgencias hospitalario. **Farmacia Hospitalaria**, v. 32, p.157-62, 2008.
121. FARRIS, K. B.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; BENRIMOJ, S. I. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research from around the world. **Ann Pharmacother**, v. 39, p.1539-41, 2005.
122. LAMPERT, M. L.; KRAEHENBUEHL, S.; HUG, B. L. Drug-related problems: evaluation of a classification system in the daily practice of a Swiss University Hospital. **Pharm World Sci**, v. 30, p.768-76, 2008.
123. GARCIA-CABALLOS, M. *et al.* Drug-related problems in older people after hospital discharge and interventions to reduce them. **Age and Ageing**, v. 39, p.430-8, 2010.
124. ANDREAZZA, R. S. *et al.* Causes of drug-related problems in the emergency room of a hospital in southern Brazil. **Gac Sanit**, v. 25, p.501-6, 2011.
125. CHAN, D. C. *et al.* Drug-related problems (DRPs) identified from geriatric medication safety review clinics. **Arch Gerontol Geriatr**, v., 2011.
126. CORRER, C. J. *et al.* Effects of a pharmacotherapy follow-up in community pharmacies on type 2 diabetes patients in Brazil. **Int J Clin Pharm**, v. 33, p.273-80, 2011.

127. IBRAHIM, A.; SCOTT, J. Community pharmacists in Khartoum State, Sudan: their current roles and perspectives on pharmaceutical care implementation. **Int J Clin Pharm**, v., 2012.
128. KUMAR, Y. A. et al. Pharmacists Interventions and Pharmaceutical Care in an Indian Teaching Hospital: A Prospective Study. **IJARPB**, v. 1, p.386-96, 2012.
129. PEREIRA GUERREIRO, M.; MARTINS, A. P.; CANTRILL, J. A. Preventable drug-related morbidity in community pharmacy: development and piloting of a complex intervention. **Int J Clin Pharm**, v. 34, p.699-709, 2012.
130. WORLD ALLIANCE FOR PATIENT SAFETY. **WHO Draft Guidelines for Adverse Event Reporting and Learning Systems**. Geneva: WHO/EIP/SPO/QPS 2005.
131. 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.
132. 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.
133. COMMITTEE OF EXPERTS ON MANAGEMENT OF SAFETY AND QUALITY IN HEALTH CARE. **Glossary of terms related to patient and medication safety - approved terms**, Council of Europe 2005.
134. GANDHI, T. K. et al. Adverse drug events in ambulatory care. **N Engl J Med**, v. 348, p.1556-64, 2003.
135. THOMSEN, L. A. et al. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 41, p.1411-26, 2007.
136. ALMINANA, M. A.; DEAN, M. B. Retrospective analysis of adverse side-effects of medication in elderly patients at a primary care health centre. **Atencion Primaria**, v. 40, p.75-80, 2008.
137. HANDLER, S. M. et al. Epidemiology of medication-related adverse events in nursing homes. **American Journal Geriatric Pharmacotherapy**, v. 4, p.264-72, 2006.

138. FORSTER, A. J. *et al.* Adverse drug events occurring following hospital discharge. **J Gen Intern Med**, v. 20, p.317-23, 2005.
139. FRENCH SOCIETY OF CLINICAL PHARMACY. **Terminologie de l'erreur médicamenteuse**. Société Française de Pharmacie Clinique. Paris: 64 pages p. 2005.
140. 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.
141. 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.
142. KOHN, L. T.; CORRIGAN, J. M.; DONALDS, M. S. **To err is human: building a safer health system**. ed. Washington (DC): National Academy Press, 2000.
143. LEAPE, L. L. *et al.* Systems-Analysis of Adverse Drug Events. **Jama-Journal of the American Medical Association**, v. 274, p.35-43, 1995.
144. MELO, L. R.; PEDREIRA, M. L. Erros de medicação em pediatria: análise de anotações de enfermagem no prontuário do paciente. **Rev Bras Enferm**, v. 58, p.180-5, 2005.
145. SILVA, A. E.; CASSIANI, S. H. Errors of medication in a university hospital: type, causes, suggestions and actions. **Rev Bras Enferm**, v. 57, p.671-4, 2004.
146. ROTHSCHILD, J. M. *et al.* The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. **Crit Care Med**, v. 33, p.1694-700, 2005.
147. EBBESEN, J. *et al.* Drug-related deaths in a department of internal medicine. **Arch Intern Med**, v. 161, p.2317-23, 2001.
148. BERWICK, D. M.; LEAPE, L. L. Reducing errors in medicine **Bmj**, v. 319, p.136-7, 1999.

149. 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, p.479-90, 2002.
150. HENNESSY, S. Potentially remediable features of the medication: use environment in The United States **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 57, 2000.
151. HEPLER, C. D. Observations on the conference: A pharmacist's perspective. **Am American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 57, p.590-4, 2000.
152. BECQUEMONT, L. Pharmacogenomics of adverse drug reactions: practical applications and perspectives. **Pharmacogenomics**, v. 10, p.961-9, 2009.
153. AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. **Am J Health-Syst Pharm**, v. 52, p.417-9, 1995.
154. 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, p.301-8, 1998.
155. 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, p.769-81, 2012.
156. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION (BMA). **Reporting adverse drug reactions: a guide for healthcare professionals**. ed. London: BMA Board of Science, 2006.
157. HANLON, J. T. *et al.* Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. **J Am Geriatr Soc**, v. 49, p.200-9, 2001.
158. LAU, D. T. *et al.* Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. **Arch Intern Med**, v. 165, p.68-74, 2005.
159. ONDER, G. *et al.* Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). **J Am Geriatr Soc**, v. 50, p.1962-8, 2002.

160. HANLON, J. T. *et al.* Adverse drug events in high risk older outpatients. **J Am Geriatr Soc**, v. 45, p.945-8, 1997.
161. CHRISCHILLES, E. A.; SEGAR, E. T.; WALLACE, R. B. Self-reported adverse drug reactions and related resource use. A study of community-dwelling persons 65 years of age and older. **Ann Intern Med**, v. 117, p.634-40, 1992.
162. GURWITZ, J. H. *et al.* Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. **Jama-Journal of the American Medical Association**, v. 289, p.1107-16, 2003.
163. CAMARGO, A. L. **Reacoes adversas a medicamentos: uma coorte em hospital universitário.** 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciencias Médicas) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, 2005.
164. KARCH, F. E.; LASAGNA, L. Adverse drug reactions. A critical review. **Jama**, v. 234, p.1236-41, 1975.
165. UPPSALA MONITORING CENTRE (UMC). **Definitions.** Disponível em:<<http://www.who-umc.org/defs.html>> Acesso em:20 de julho de 2011.
166. NARANJO, C. A.; BUSTO, U. Reações adversas a drogas. In: KOOGAN, G. (Ed.). **Princípios de Farmacologia médicaed.** Rio de Janeiro, 1991. p. 537-42.
167. RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia.** ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 1997.
168. RAWLINS, M. D.; THOMAS, S. H. L. Mechanisms of adverse drug reactions In: (Ed.). **Davies's Textbook of adverse drug reactioned.** Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. p. 971p (p.40-64).
169. WILLS, S.; BROWN, D. A. A proposed new means of classifying adverse reactions to medicines. **The Pharmaceutical Journal**, v. 262, p.163-5, 1999.
170. EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet**, v. 356, p.1255-9, 2000.
171. GRAHAME-SMITH, D. G.; ARONSON, J. K. **Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy.** 3. ed: Oxford: Oxford University Press, 2002.

172. ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. **British Medical Journal**, v. 327, p.1222-5, 2003.
173. FERNER, R. E.; ARONSON, J. K. EIDOS: A Mechanistic Classification of Adverse Drug Effects. **Drug Safety**, v. 33, p.15-23, 2010.
174. GUEVARA, J. L.; MOYA, V. **Toxicología médica, clínica y laboral**. ed. Madrid: Interamericana McGrawHill, 1995.
175. CALABUIG, J. G. **Medicina Legal y Toxicología**. 6. ed. Barcelona, 2004.
176. VOUGIOUKLAKIS, T.; BOUMBA, V. A.; MITSELOU, A. Fatal poisoning in the region of Epirus, Greece, during the period 1998-2004. **J Clin Forensic Med**, v. 13, p.321-5, 2006
177. HOVDA, K. E. *et al.* Acute poisonings treated in hospitals in Oslo: a one-year prospective study (I): pattern of poisoning. **Clin Toxicol (Phila)**, v. 46, p.35-41, 2008.
178. WYSOWSKI, D. K. Surveillance of prescription drug-related mortality using death certificate data. **Drug Saf**, v. 30, p.533-40, 2007.
179. GANDOLFI, E.; ANDRADE, M. D. G. G. Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no Estado de São Paulo. **Rev. Saúde Pública**, v. 40, p.1056-64, 2006.
180. SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES TÓXICO-FARMACOLÓGICAS (SINITOX). **Estatística anual de casos de intoxicação e envenenamento: Brasil**. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz/Centro de Informação Científica e Tecnológica 2009.
181. GUERREIRO, J. *et al.* **Evolution of Hospitalizations Related to Poisoning Events in Portugal**. In: Proceedings of the 22nd International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. Lisboa, Portugal: Center for Pharmacepidemiologic Research, National Association of Pharmacies, 2006. p.
182. FLANAGAN, R. J.; ROONEY, C. Recording acute poisoning deaths. **Forensic Science International**, v. 128, p.3-19, 2002.
183. JONSSON, A. K. *et al.* Fatal drug poisonings in a Swedish general population. **BMC Clinical Pharmacology [online]**, v. 9, 2009.

184. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Glossário.** Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/posuso/farmacovigilancia.>> Acesso em:20 de outubro de 2011.
185. ÅSTRAND, B. Avoiding Drug-Drug Interactions. **Chemotherapy**, v. 55, p.215-20, 2009.
186. OGA, S.; BASILE, A. C. **Medicamentos e suas interações.** ed. São Paulo: Atheneu 1994.
187. SECOLI, S. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem **Revista da Escola de Enfermagem - USP**, v. 35, p.28-34, 2001.
188. PRESKORN, S. H. Drug-drug interactions: proof of relevance (part I). **J Psychiatr Pract**, v. 11, p.116-22, 2005.
189. CRUCIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. **Clinical Sciences**, v. 61, p.515-20, 2006.
190. BEERS, M. H. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. **Arch Intern Med**, v. 157, p.1531-6, 1997.
191. BEERS, M. H. et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. **Arch Intern Med**, v. 151, p.1825-32, 1991.
192. FICK, D. M.; WALLER, J. L.; MACLEAN, J. R. Potentially inappropriate medication use in a managed care population: association with higher costs and utilization. **J Manag Care Pharm**, v. 7, p.407-13, 2001.
193. FARFEL, J. M. et al. Adverse drug events leading to emergency department visits in elderly: the role of inappropriate prescription. **einstein**, v. 8, 2010.
194. SOARES, M. A. et al. Critérios de avaliação de prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados: Uma Revisão Sistemática. **Acta Med Port**, v. 24, p.775-84, 2011.
195. FICK, D. M. et al. A Randomized Study to Decreased the use of Potentially Inappropriate Medications among Community-dwelling older adults in Southeastern Managed Care Organization. **Am J Manag Care**, v. 10, p.761-8, 2004.

196. GALVÃO, C. O idoso polimedicado - estratégias para melhorar a prescrição. **Rev Port Clin Geral**, v. 22, p.747-52 2006.
197. FIDALGO, M. L. *et al.* Prescripción farmacéutica en residencias de ancianos. Comparación con ancianos ambulatorios (2<sup>a</sup> parte). **MEDIFAM**, v. 11, p.73-82, 2001.
198. APARASU, R. R.; MORT, J. R. Inappropriate prescribing for the elderly: Beers criteria-based review. **Ann Pharmacother**, v. 34, p.338-46, 2000.
199. DE WILDE, S. *et al.* Trends in potentially inappropriate prescribing amongst older UK primary care patients. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 16, p.658-67, 2007.
200. GALLAGHER, P.; BARRY, P.; O'MAHONY, D. Inappropriate prescribing in the elderly. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 32, p.113-21, 2007.
201. ZHAN, C. *et al.* Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly. Findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. **Jama**, v. 286, p.2823-9, 2001.
202. FICK, D. M. *et al.* Updating the Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. **Arch Intern Med**, v. 163, p.2176-224, 2003.
203. PATINO, F. B. *et al.* El paciente anciano polimedicado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. **Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud**, v. 29, 2005.
204. RIBEIRO, A. Q. *et al.* Qualidade do uso de medicamentos por idosos: uma revisão dos métodos de avaliação disponíveis. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 10, p.1037-45, 2005.
205. BLASCO, F. Sobremedicación de los pacientes ancianos. Efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. **Madrid: Universidad Autónoma**, v. 123, 2005.
206. CHAN, M.; NICKLASON, F.; VIAL, J. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. **Intern Med**, v. 31, p.199-205, 2001.
207. SHELTON, O. S.; FRITSCH, M. A.; SCOTT, M. A. Assessing medication appropriateness in the elderly: a review of available measures. **Drugs and Aging**, v. 16, p.437-50, 2000.

208. MCLEOD, P. J. *et al.* Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. **Canadian Medical Association Journal**, v. 153, p.385-91, 1997.
209. LAROCHE, M. L.; CHARMES, J. P.; MERLE, L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 63, p.725-31, 2007.
210. FREITAS, K. M. **Validação de um instrumento (questionário) de atenção farmacêutica para pacientes em politerapia: visitação domiciliar.** f. Monografia (Especialização Lattu sensu em Atenção Farmacêutica) -, Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG, Minas Gerais, 2008.
211. ANACLETO, T. A. *et al.* Erros de medicação. **Pharmacia Brasileira**, v., 2010.
212. PACHMAN, M. L. *et al.* Competing demands or clinical inertia: The case of elevated glycosylated haemoglobin. **Ann Intern Med**, v. 5, p.196-201, 2007.
213. LAZARO, P. *et al.* Therapeutic inertia in the outpatient management of dyslipidemia in patients with ischemic heart disease. The inertia study. **Rev Esp Cardiol**, v. 63, p.1428-37, 2010.
214. CORNISH, P. L. *et al.* Unintended Medication Discrepancies at the Time of Hospital Admission. **Archives of Internal Medicine**, v. 165, p.424-9, 2005.
215. CLIMENTE, M. *et al.* Prevalencia y características de la morbilidad relacionada con los medicamentos como causa de ingreso hospitalario. **Aten Farm**, v. 3, p.9-22, 2001.
216. BARBERO, J. A.; ALFONSO, T. Detección y resolución de problemas relacionados con medicamentos en una farmacia comunitaria: una aproximación. **Pharm Care Esp**, v. 1, p.113-22, 1999.
217. DURÁN, I.; MARTINEZ ROMERO, F.; FAUS, M. J. Problemas relacionados con medicamentos resueltos en una farmacia comunitaria. **Pharm Care Esp**, v. 1, p.11-9, 1999.
218. BARRIS, D.; FAUS, M. J. Iniciación a la metodología Dáder de seguimiento farmacoterapéutico en una farmacia comunitaria. **Ars Pharm**, v. 44, p.225-37, 2003.

219. ISETTS, B. J. *et al.* Clinical and Economic Outcomes of Medication Therapy Management Services: the Minnesota experience. **J Am Pharm Assoc**, v. 48, p.203-11, 2008
220. KASSAM, R. *et al.* Pharmaceutical Care Research and education project: Pharmacists' interventions. **J Am Pharm Assoc**, v. 41, p.401-10, 2001.
221. RAMALHO DE OLIVEIRA, D.; BRUMMEL, A. R.; MILLER, D. B. Medication Therapy Management: 10 years of experience in a large integrated health care system. **J Manag Care Pharm**, v. 16, p.185-95, 2010.
222. GOMES, C. A. P. G. *et al.* **A Assistência Farmacêutica na Atenção à Saúde.** ed. Belo Horizonte - MG: FUNED, 2010.
223. DOUCETTE, W. R. *et al.* Comprehensive medication therapy management: identifying and resolving drug-related issues in a community pharmacy. **Clin Ther**, v. 27, p.1104-11, 2005.
224. TAFRESHI, M. J. *et al.* Medication-related visits to the emergency department: prospective study. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 33, p.1252-7, 1999.
225. ELLIOTT, R. A.; WOODWARD, M. C. Medication-related problems in patients referred to aged care and memory clinics at a tertiary care hospital. **Australas J Ageing**, v. 30, p.124-9, 2011.
226. TRISNA, Y. *et al.* **Identification of drug related problems in elderly patients at internal medicine ward of Cipto Mangunkusumo hospital Jakartaindonesia.** In: The 8th Asian Conference on Clinical Pharmacy: "Toward Harmonization of Education and Practice of Asian Clinical Pharmacy". Indonesia, 2008. p.
227. AGUIAR, P. M. *et al.* Avaliação da Farmacoterapia de Idosos Residentes em Instituições Asilares no Nordeste do Brasil. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, p.454-59, 2008.
228. BECKHAUSER, G. C. Utilização de medicamentos na pediatria: a prática de automedicação em crianças por seus responsáveis. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 28, p.262-8, 2010.
229. SOUZA, J. F. R.; MARINHO, C. L. C.; GUILAM, M. C. R. Consumo de medicamentos e internet: análise crítica de uma comunidade virtual. **Revista da Associação de Medicina Brasileira**, v. 54, p.225-31, 2008.

230. SCHMID, B.; BERNAL, R.; SILVA, N. N. Self-medication in low-income adults in Southeastern Brazil. **Rev. Saúde Pública**, v. 44, 2010.
231. BORTOLONI, P. C. *et al.* Analysis of the self-medication pattern among Brazilian elderly women. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 13, 2008.
232. BASTIANI, A. *et al.* O uso abusivo de medicamentos. **Ciências da Saúde**, v. 6, 2005.
233. AQUINO, D. S. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p.733-6, 2008.
234. PEREIRA, F. S. V. T. *et al.* Automedicação em crianças e adolescentes. **Jornal de Pediatria**, v. 83, p.453-8, 2007.
235. MATOS, M. C. A. **Automedicação**. Disponível em:<<http://www.psicologia.com.pt/artigos/textos/TL0048.pdf>> Acesso em:23 de novembro de 2012.
236. SILVA, J. A. P.; FREIRE, D. G.; MACHADO, M. F. A. S. Cuidados maternos à saúde da criança em ambiente domiciliar frente ao serviço de saúde. **Revista Rene**, v. 11, p.186-94, 2010.
237. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DA AUTOMEDICAÇÃO RESPONSÁVEL. **Informação e automedicação responsável**. Disponível em:<[http://www.abimip.org.br/area/position\\_publicidade.pdf](http://www.abimip.org.br/area/position_publicidade.pdf)> Acesso em:20 de novembro de 2012.
238. BROWN, C. *et al.* Opioid and benzodiazepine withdrawal syndrome in adult burn patients. **Am Surg**, v. 66, p.367-70; discussion 70-1, 2000.
239. EINARSON, A.; SELBY, P.; KOREN, G. Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counselling. **J Psychiatry Neurosci**, v. 26, p.44-8, 2001.
240. HONEY, B. L. *et al.* Alpha2-receptor agonists for treatment and prevention of iatrogenic opioid abstinence syndrome in critically ill patients. **Ann Pharmacother**, v. 43, p.1506-11, 2009.
241. HOSENBOCUS, S.; CHAHAL, R. SSRIs and SNRIs: A review of the Discontinuation Syndrome in Children and Adolescents. **J Can Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 20, p.60-7, 2011.

242. HUDAK, M. L.; TAN, R. C. Neonatal drug withdrawal. **Pediatrics**, v. 129, p.e540-60, 2012.
243. MARTINEZ-CANO, H. *et al.* Benzodiazepine withdrawal syndrome seizures. **Pharmacopsychiatry**, v. 28, p.257-62, 1995.
244. O'DONNELL, M. *et al.* Increasing prevalence of neonatal withdrawal syndrome: population study of maternal factors and child protection involvement. **Pediatrics**, v. 123, p.e614-21, 2009.
245. HODDING, G. C.; JANN, M.; ACKERMAN, I. P. Drug withdrawal syndromes-A literature review. **West J Med**, v. 133, p.383-91, 1980.
246. WARNER, C. H. *et al.* Antidepressant discontinuation syndrome. **Am Fam Physician**, v. 74, p.449-56, 2006.
247. JOYNER, J. Discontinuing Drugs: Which ones need to be tapered ? **The Clinician**, v. 4, 2009.
248. RABIE, M.; GAAFARY, M.; SHEHATA, A. Withdrawal Symptoms Among Chronic Users of Oral Benzodiazepines for Anxiety Disorders. **Current Psychiatry**, v. 17, 2010.
249. ALEXANDER, G. C. *et al.* Prioritizing and stopping prescription medicines. **Canadian Medical Association Journal**, v., p.1083-4, 2011.
250. REIDENBERG, M. M. Drug Discontinuation Effects Are Part of the Pharmacology of a Drug. **THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS**, v. 339, 2011.
251. DILSAVER, S. C.; ALESSI, N. E. Antipsychotic withdrawal symptoms: Phenomenology and pathophysiology. **Acta Psychiatr**, v. 77, p.241-6, 1988.
252. PETURSSON, H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. **Addiction**, v. 89, p.1455-9, 1994.
253. TSUTSUI, S.; ZOLIPIDEM STUDY GROUP. A double-blind comparative study of zolpidem versus zopiclone in the treatment of chronic primary insomnia. **J. Int. Med. Res**, v. 29, p.163-77, 2001.

254. HOHAGEN, F.; RINK, K.; KÄPPLER, C. Prevalence and treatment of insomnia in general practice. A longitudinal study. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 242, p.329-36, 1993.
255. BALLARD, C. *et al.* The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. **Lancet Neurol**, v. 8, p.151-7, 2009.
256. JANOWSKY, D. S. *et al.* Antipsychotic withdrawal-induced relapse predicts future relapses in institutionalized adults with severe intellectual disability. **J Clin Psychopharmacol**, v. 28, p.401-5, 2008.
257. CHEMERINSKI, E. *et al.* Insomnia as a predictor for symptom worsening following antipsychotic withdrawal in schizophrenia. **Compr Psychiatry**, v. 43, p.393-6, 2002.
258. MEADOR, K. G. *et al.* Predictors of antipsychotic withdrawal or dose reduction in a randomized controlled trial of provider education. **J Am Geriatr Soc**, v. 45, p.207-10, 1997.
259. MILLER, D. D. *et al.* Effect of antipsychotic withdrawal on negative symptoms in schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, v. 11, p.11-20, 1994.
260. COURTNEY, D. L. Effects of antipsychotic withdrawal in elderly nursing home residents. **Kans Med**, v. 95, p.246-7, 1994.
261. GARDOS, G.; COLE, J. O.; TARSY, D. Withdrawal syndromes associated with antipsychotic drugs. **Am J Psychiatry**, v. 135, p.1321-4, 1978.
262. WALLACE, E. R.; STATON, M. A. Acute hypertension after abrupt withdrawal of antipsychotic medication. **South Med J**, v. 70, p.395, 1977.
263. LACOURSIERE, R. B.; SPOHN, H. E.; THOMPSON, K. Medical effects of abrupt neuroleptic withdrawal. **Comp Psychiat**, v. 17, p.285-94, 1976.
264. ALEXANDER, J.; BERCE, G. Delirium as a symptom of tricyclic antidepressant withdrawal. **Aust N Z J Psychiatry**, v. 44, p.863, 2010.
265. TER HORST, P. G. *et al.* Pharmacological aspects of neonatal antidepressant withdrawal. **Obstet Gynecol Surv**, v. 63, p.267-79, 2008.

266. ANDRADE, C. Antidepressant-withdrawal mania:a critical review and synthesis of the literature. **J Clin Psychiatry**, v. 65, p.987-93, 2004.
267. YOUNG, A. H.; CURRIE, A.; ASHTON, C. H. Antidepressant withdrawal syndrome. **Br J Psychiatry**, v. 170, p.288, 1997.
268. BOOCKVAR, K. *et al.* Adverse Events Due to Discontinuations in Drug Use and Dose Changes in Patients Transferred Between Acute and Long-term Care Facilities. **Archives of Internal Medicine**, v. 164, p.545-50, 2004.
269. HAYNES, R. B. Introduction. In: HAYNES, R. B.; TAYLOR, D. W.; SACKETT (Ed.). **Compliance in Health Careed**. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1979. p.
270. RICE, J. M.; LUTZKER, J. R. Reducing noncompliance to follow-up appointment keeping at a family practice center. **Journal of Applied Behavior Analysis**, v. 17, p.303-11, 1984.
271. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Adherence to long-term therapies: evidence for action**: WHO 2003.
272. ALMEIDA, H. O. *et al.* Adesão a tratamentos entre idosos. **Com. Ciências Saúde**, v. 18, p.57-67, 2007.
273. LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8, p.775-82, 2003.
274. BUBALO, J. *et al.* Medication adherence: pharmacist perspective. **J Am Pharm Assoc (2003)**, v. 50, p.394-406, 2010.
275. DE LAS CUEVAS, C. Towards a clarification of terminology in medicine taking behavior: compliance, adherence and concordance are related although different terms with different uses. **Curr Clin Pharmacol**, v. 6, p.74-7, 2011.
276. GONÇALVES, H. *et al.* Adesão à terapêutica da tuberculose em Pelotas, Rio Grande do Sul: na perspectiva do paciente. **Cad. Saúde Pública**, v. 15, 1999.
277. BRAWLEY, L. R.; CULOS-REED, N. Studying adherence to therapeutic regimens: overview, theories, recommendations. **Controlled Clinical Trials**, v. 21, p.156s-63s, 2000.

278. MILSTEIN-MOSCATI, I.; PERSANO, S.; CASTRO, L. L. C. Aspectos metodológicos e comportamentais da adesão à terapêutica. In: CASTRO, L. L. C. (Ed.). **Fundamentos de farmacoepidemiologia**ed.: AG Editora, 2000. p. 171-9.
279. DEAN, A. J.; WALTERS, J.; HALL, A. A systematic review of interventions to enhance medication adherence in children and adolescents with chronic illness. **Arch Dis Child**, v. 95, p.717-23, 2010.
280. GELLAD, W. F.; GRENARD, J. L.; MARCUM, Z. A. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. **Am J Geriatr Pharmacother**, v. 9, p.11-23, 2011.
281. GLOMBIEWSKI, J. A. *et al.* Medication adherence in the general population. **PLoS One**, v. 7, p.e50537, 2012.
282. VALLE, E. A. *et al.* A adesão ao tratamento. **Revista Brasileira de Clínica Terapêutica**, v. 26, p.83-6, 2000.
283. FECHIO, J. J.; MALERBI, F. E. K. Adesão a um programa de atividade física em adultos portadores de diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 48, p.267-75, 2004.
284. LIMA, F. E. T.; LOPES, M. V. O.; L., A. T. A família como suporte para o idoso no controle da pressão arterial. **Fam. Saúde Desenv. Curitiba**, v. 3, p.63-9, 2001.
285. CAPRARA, A.; RODRIGUES, J. A relação assimétrica médico-paciente: repensando o vínculo terapêutico. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 9, p.139-46, 2004.
286. DI MATTEO, M. R.; DI NICOLA, D. D. **Achieving Patient Compliance: The Psychology of the Medical Practitioner's Role**. ed. New York: Pergamon Press, 1982.
287. STANTON, A. L. Determinants of adherence to medical regimens by hypertensive patients. **Journal of Behavioral Medicine**, v. 10, p.377-94, 1987.
288. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Manual for Core Indicators on Country Pharmaceutical Situations**. Geneva: WHO 2003.
289. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Avaliação da Assistência Farmacêutica no Brasil**. Brasília: OPAS / OMS 2005.

290. ANDRUS, M. R.; ROTH, M. T. Health literacy: a review. **Pharmacotherapy**, v. 22, p.282-302, 2002.
291. WEISS, B. D.; MAYS, M. Z.; MARTZ, W. Quick assessment of literacy in primary care: the newest vital sign. **Ann Fam Med**, v. 3, p.514-22, 2005.
292. NGOH, L. N. Health literacy: a barrier to pharmacist-patient communication and medication adherence. **J Am Pharm Assoc (2003)**, v. 49, p.e132-46; quiz e47-9, 2009.
293. MACLAUGHLIN, E. J. *et al.* Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? **Drugs Aging**, v. 22, p.231-55, 2005.
294. KRIPALANI, S.; ROBERTSON, R.; LOVE-GHAFFARI, M. H. Development of an illustrated medication schedule as a low-literacy patient education tool. **Patient Educ Couns**, v. 66, p.368-77, 2007.
295. WOLF, M. S. *et al.* Literacy, self-efficacy, and HIV medication adherence. **Patient Educ Couns**, v. 65, p.253-60, 2007.
296. SHAH, N. R.; HIRSCH, A. G.; ZACKER, C. Predictors of first-fill adherence for patients with hypertension. **Am J Hypertens**, v. 22, p.392-6, 2009.
297. CHAPMAN, R. H.; PETRILLA, A. A.; BENNER, J. S. Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-lowering medications in older adults: a retrospective, cohort study. **Drugs Aging**, v. 25, p.885-92, 2008.
298. BOYLE, B. A.; JAYAWEERA, D.; WITT, M. D. Randomization to oncedaily stavudine extended release/lamivudine/efavirenz versus a more frequent regimen improves adherence while maintaining viral suppression. **HIV Clin Trials**, v. 9, p.164-76, 2008.
299. CLAXTON, A. J.; CRAMER, J.; PIERCE, C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. **Clin Ther**, v. 23, p.1296-310, 2001.
300. MURRAY, M. D.; MORROW, D. G.; WEINER, M. A conceptual framework to study medication adherence in older adults. **Am J Geriatr Pharmacother**, v. 2, p.36-43, 2004.

301. GARCIA-JIMENEZ, E. *et al.* Non-adherence, drug-related problems and negative outcomes associated with medication: Causes and outcomes in drug therapy follow-up. **Ars Pharmaceutica**, v. 49, p.145-57, 2008.
302. WILLIAMS, A.; MANIAS, E.; WALKER, R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. **J Adv Nurs**, v. 63, p.132-43, 2008.
303. DIMIDJIAN, S.; HOLLON, S. D. Introduction: What can be learned when empirically supported treatments fail? **Cognitive and Behavioral Practice**, v. 18, p.303-5, 2011.
304. CASTRO, M. M. S. *et al.* Seguimiento del tratamiento farmacológico en pacientes ingresados en un Servicio de Cirugía. **Farmacia Hospitalaria**, v. 28, p.154-69, 2004.
305. CAUDEVILLA, M. G. *et al.* Seguimiento farmacoterapéutico en las farmacias, por los Colegios Oficiales de Farmacéuticos e Aragón (I): Implantación de la Metodología Dáder. **Pharmaceutical Care Espanha**, v. 4, p.231-41, 2002.
306. JANEBRO, D. I. *et al.* Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM's) em Pacientes Pediátricos de um Hospital no Município de Campina Grande, Paraíba, Brasil. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, p.681-7, 2008.
307. CABRERA, C.; CLOTET, B. [Mutations resulting in resistance of antiretroviral drugs in HIV-infected patients]. **Med Clin (Barc)**, v. 124, p.618-9, 2005.
308. CORNAGLIA, G. Fighting infections due to multidrug-resistant Gram-positive pathogens. **Clin Microbiol Infect**, v. 15, p.209-11, 2009.
309. DE LUCA, A. *et al.* Declining prevalence of HIV-1 drug resistance in antiretroviral treatment-exposed individuals in Western Europe. **J Infect Dis**, v., 2013.
310. GAMERO DELGADO, M. C. *et al.* [Susceptibility and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobial agents]. **Rev Esp Quimioter**, v. 20, p.230-3, 2007.
311. INAMOTO, T.; AZUMA, H.; KATSUOKA, Y. Gemcitabine resistance and mesenchymal phenotype. **Ann Surg Oncol**, v. 16, p.1435-6, 2009.

312. MUSIIME, V. *et al.* Antiretroviral Drug Resistance Profiles and Response to Second-Line Therapy Among HIV Type 1-Infected Ugandan Children. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v., 2013.
313. ALÓS, J. I. Resistencia a los antibióticos: the never ending story. **Med Clin (Barc)**, v. 103, p.94-6, 1994.
314. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **10 Facts on Antimicrobial resistance**. Disponível em:<[http://www.who.int/features/factfiles/antimicrobial\\_resistance/facts/en/index.html](http://www.who.int/features/factfiles/antimicrobial_resistance/facts/en/index.html)> Acesso em:19 de dezembro de 2012.
315. WANNMACHER, L. **Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida?**: OPAS/WHO. 1 2004.
316. EUROPEAN ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE SYSTEM (EARSS). **Annual Report 2007**. Disponível em:<[http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring\\_reports/](http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring_reports/)> Acesso em:19 de novembro de 2012.
317. CARS, O.; HÖGBERG, L. D.; MURRAY, M. Meeting the challenge of antibiotic resistance. **Bmj**, v. 337, 2008.
318. GURGEL, T. C.; CARVALHO, W. S. A Assistência Farmacêutica e o Aumento da Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, p.118-23, 2008.
319. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). La resistencia a antimicrobianos en las Américas. **Rev Panam Salud Publica**, v. 6, p.437-9, 1999.
320. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Public health action plan to combat antimicrobial resistance. **Rev Panam Salud Publica**, v. 9, p.123-7, 2001.
321. MURTHY, R. Implementation of strategies to control antimicrobial resistance. **Chest**, v. 119, p.405S-11S, 2011.
322. WATTAL, C. *et al.* Prescription auditing and antimicrobial resistance at a tertiary care hospital in New Delhi, India. **J Hosp Infect**, v. 59, p.156-8, 2005.
323. AUBERT, G. *et al.* Impacto f restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in na intensive care unit. **J Hop Infect**, v. 59, p.83-9, 2005.

324. MARQUES, D. C.; ZUCCHI, P. [Pharmacy and therapeutics committees in Brazil: lagging behind international standards]. **Rev Panam Salud Publica**, v. 19, p.58-63, 2006.
325. MEVIUS, D. J.; SPRENGER, M. J. W.; WEGENER, H. C. EU conference The Microbial Threat. **Int J Antimicrob Agents**, v. 11, p.101-5, 1999.
326. TRAVERS, K.; BARZA, M. Morbidity of infections caused by antimicrobial-resistant bacteria. **Clin Infect Dis**, v. 1, p.S131-4, 2002.
327. BRASIL. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria RDC 44, de 26 de outubro de 2010. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c13443804478bef68eefcf7d15359461/resolucao+antibioticos.pdf?MOD=AJPER>> Acesso em:12 de novembro de 2012.
328. AKICI, A.; OKTA, S. Rational pharmacotherapy and pharmacovigilance. **Curr Drug Saf**, v. 2, p.65-9, 2007.
329. CANONICO, M. *et al.* Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. **Bmj**, v. 336, p.1227-31, 2008.
330. HOPEWELL, S.; WOLFENDEN, L.; CLARKE, M. Reporting of adverse events in systematic reviews can be improved: survey results. **J Clin Epidemiol**, v. 61, p.597-602, 2008.
331. BENNETT, S.; BENNETT, J. W. The process of evidence-based practice in occupational therapy: informing clinical decisions. **Australian Occupational Therapy Journal**, v. 47, p.171-80, 2000.
332. COOK, D. J. *et al.* Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. **Chest**, v. 102, p.305S-11S, 1992.
333. ECCLES, M.; FREEMANTLE, N.; MASON, J. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. North of England Aspirin Guideline Development Group. **British Medical Journal**, v. 316, p.1303-9, 1998.
334. FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. Conduta Terapêutica Baseada em Evidências **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, p.237-41, 2000.

335. WANNMACHER, L.; FUCHS, F. D. Conduta terapêutica embasada em evidências. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, p.237-41, 2000.
336. OXFORD. **Oxford Centre for evidence based medicine. Levels of Evidence**. Disponível em:<<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>> Acesso em:27 de julho de 2012.
337. ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Revisão Sistemática da Literatura e Metanálise. In: (Ed.). **Medicina Baseada em Evidências: fundamentos para a pesquisa clínica**ed. São Paulo: Lemos - Editorial, 1998. p. 40-7.
338. WATSON, M. C. *et al.* Educational strategies to promote evidence-based community pharmacy practice: a cluster randomized controlled trial (RCT). **Family Practice**, v. 19, p.529-36, 2002.
339. LOPES, A. A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, p.285 -8, 2000.
340. BERWANGER, O. *et al.* Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, p.475-80, 2007.
341. CILISKA, D.; CULLUM, N.; MARKS, S. Evaluation of systematic reviews of treatment or prevention interventions. **Evidence-Based Nursing**, v. 4, p.100-4, 2001.
342. CLARKE, M.; OXMAN, A. D.; ET AL. **Cochrane Reviewers' Handbook**. Oxford, England: The Cochrane Collaboration. Disponível em:<[www.cochrane.dk/cochrane/handbook/handbook.htm](http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/handbook.htm)> Acesso em:15 de março de 2011.
343. LINDE, K.; WILLICH, S. N. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 96, p.17-22, 2003.
344. PRAT, M. S.; CARRERAS, M. E. Metaanálisis de ensayos clínicos. **Pharmaceutical Care España**, v. 2, p.83-92, 2000.
345. SOUSA, M. R.; RIBEIRO, A. L. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: a tutorial. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 92, p.229-38, 2009.

346. LITTELL, J. H.; CORCORAN, J.; PILLAI, V. **Systematic Reviews and Meta-Analysis**. 1. ed. New York: Oxford University Press, 2008.
347. JUSTO, L. P.; SOARES, B. G. O.; CALIL, H. M. Revisão Sistemática, Metanálise e Medicina Baseada em Evidências: considerações conceituais. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 54, p.242-7, 2005.
348. AKOBEND, A. K. Understanding systematic reviews and meta-analysis **Archives of Disease in Childhood**, v. 90, p.845-8, 2005.
349. MOHER, D. et al. THE PRISMA GROUP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **Ann Intern Med**, v. 151, p.264-9, 2009.
350. URRUTIA, G.; BONFILL, X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. **Med Clin (Barc)**, v. 135, p.507-11, 2010.
351. SANCHEZ, L. A. Farmacoeconomía aplicada: evaluación y uso de datos farmacoeconómicos de la literatura **Revista Española de Economía de la Salud**, v. 1, p.41-50, 2002.
352. MULROW, C. D. Rationale for systematic reviews. **British Medical Journal**, v. 309, p.597-9, 1994.
353. STROM, B. L. Study designs available for pharmacoepidemiology studies. In: STROM, B. L.; KIMMEL, S. E. (Ed.). **Textobook of pharmacoepidemiology**. Chichester, England: John Wiley & Sons, 2006. p. 13-23.
354. VANDENBROUCKE, J. P. When are observational studies as credible as randomised trials? **Lancet**, v. 363, p.1728-31, 2004.
355. IOANNIDIS, J. P. et al. CONSORT Group. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. **Ann Intern Med**, v. 141, p.781-8, 2004.
356. VANDENBROUCKE, J. P.; PSATY, B. M. Benefits and risks of drug treatments: how best to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. **Jama**, v. 300, p.2417-9, 2008.
357. MADRE, L. K.; CALIFF, R. M.; REYNOLDS, R. F. Views of Academia, Industry, and Regulatory Agencies. In: STROM, B. L.; KIMMEL, S. E. (Ed.). **Textobook of**

- pharmacoepidemiology.** Chichester, England: John Wiley & Sons, 2006. p. 63-88.
358. IOANNIDIS, J. P. A.; LAU, J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. **Jama**, v. 285, p.437-43, 2001.
359. LOKE, Y.; DERRY, S.; ARONSON, J. A comparison of three different sources of data in assessing the frequencies of adverse reactions to amiodarone. **Br J Clin Pharmacol**, v. 57, p.616-21, 2004.
360. ROTHWELL, P. M. External validity of randomised controlled trials: “to whom do the results of this trial apply?”. **Lancet**, v. 365, p.82-93, 2005.
361. PAPANIKOLAOU, P. N.; CHRISTIDI, G. D.; IOANNIDIS, J. P. A. Comparison of evidence on harms of medical interventions in randomized and nonrandomized studies. **CMAJ**, v. 174, p.635-41, 2006.
362. BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTROM, T. **Epidemiologia básica**. 2. ed. São Paulo, 2010.
363. LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Types of Epidemiologic Studies: Basic Concepts and Uses in the Area of Aging. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, p.189-201, 2003.
364. SZKLO, M.; JAVIER-NIETO, F. Basic study designs in analytical epidemiology. In: SZKLO, M.; JAVIER-NIETO, F. (Ed.). **Epidemiology: beyond the basics**. Gaithersburg: Aspen Publishers Inc, 2000. p. 3-51.
365. MEDRONHO, R. A. *et al.* **Epidemiologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.
366. VIEIRA, S.; HOSSNE, W. S. **Metodologia científica para a área de saúde**. ed. Rio de Janeiro: Editora Campus, 2002.
367. SHEA, B. J. *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Med Res Methodol**, v. 7, 2007.
368. WELLS, G. A. *et al.* **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses**. Disponível em:<[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)> Acesso em:27 de janeiro de 2012.

369. MARTIN, T. C.; BRINKMAN, W. The spectrum of accidental childhood poisoning in the Caribbean. **Rev Panam Salud Publica**, v. 12, p.313-6, 2002.
370. DALL'AGNOL, R. S. A. *et al.* Problemas Relacionados com Medicamentos em Serviço de Emergência de Hospital Universitário do Sul do Brasil. Estudo Piloto. **Acta Farm. Bonaerense**, v. 23, p.540-245, 2004.
371. REIS, A. M. M.; CASSIANI, S. H. D. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 67, p.625-32, 2011.
372. MASTROIANNI, P. D. C. *et al.* Contribuição do uso de medicamentos para a admissão hospitalar. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, p.163-70, 2009.
373. VARALLO, F. R. *et al.* Safety Assessment of Potentially Inappropriate Medications (PIM) use in Older People and the Factors Associated with Hospital Admission. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 14, p.283-90, 2011.
374. CARVALHO, D. C. D. *et al.* Uso de medicamentos em crianças de zero a seis anos matriculadas em creches de Tubarão, Santa Catarina. **Rev Paul Pediatr**, v. 26, p.238-44, 2008.
375. ACHEAMPONG, P.; DOSHI, M.; DOIG, C. Pharmacoepidemiology, current controversies and opportunities the effect of adverse drug reactions (ADR) on drug prescriptions during acute hospital admissions. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, v. 107, p.163-4, 2010.
376. MAGARINOS-TORRES, R.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Gerenciamento de eventos adversos relacionados a medicamentos em hospitais. **Revista Eletrônica de Administração Hospitalar**, v., 2007.
377. HOHL, C. M. *et al.* Clinical Decision Rules to Improve the Detection of Adverse Drug Events in Emergency Department Patients. **Academic Emergency Medicine**, v. 19, p.640-9, 2012.
378. AMBROSIUS, R. G. *et al.* Acute intoxication patients presenting to an emergency department in the Netherlands: admit or not? Prospective testing of two algorithms. **Emerg Med J**, v. 29, p.467-72, 2012.

379. MARGONATO, F. B.; THOMSON, Z.; PAOLIELLO, M. M. Acute intentional and accidental poisoning with medications in a southern Brazilian city. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, p.849-56, 2009.
380. CARVALHO, V. T.; CASSIANI, S. H. B. Erros na medicação e consequências para profssionais de enfermagem e clientes: Um estudo exploratório. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 10, 2002.
381. ROSA, M. B.; PERINI, E. Erros de medicação: quem foi? Medication errors: who is responsible? **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 49, p.335-41, 2003.
382. SILVA, A. E. B. C.; CASSIANI, S. H. B. Erros de medicação em hospital universitário: tipo, causas, sugestões e providências. **Rev. bras. enferm**, v. 57, 2004.
383. OBRELI-NETO, P. R. *et al.* Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: A prospective cohort study. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 15, p.332-43, 2012.
384. PILGER, C.; MENON, M. H.; MATHIAS, T. A. F. Socio-demographic and health characteristics of elderly individuals: support for health services. **Rev Latinoam Enferm**, v. 19, p.1230-8, 2011.
385. ROSSET, I. *et al.* Diferenciais socioeconômicos e de saúde entre duas comunidades de idosos longevos. **Rev Saude Publica**, v. 45, p.391-400, 2011.
386. SAKUMA, M. *et al.* Epidemiology of potentially inappropriate medication use in elderly patients in Japanese acute care hospitals. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 20, p.386-92, 2011.
387. GORZONI, M. L.; FABBRI, R. M. A.; PIRES, S. L. Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. **Rev Assoc Med Bras**, v. 58, p.442-6, 2012.
388. AL-JUMAH, K. A.; QURESHI, N. A. Impact of pharmacist interventions on patients' adherence to antidepressants and patient-reported outcomes: a systematic review. **Patient Prefer Adherence**, v. 6, p.87-100, 2012.
389. MORGADO, M. P. *et al.* Pharmacist interventions to enhance blood pressure control and adherence to antihypertensive therapy: Review and meta-analysis. **Am J Health Syst Pharm**, v. 68, p.241-53, 2011.

390. VAN WIJK, B. L. *et al.* Effectiveness of interventions by community pharmacists to improve patient adherence to chronic medication: a systematic review. **Ann Pharmacother**, v. 39, p.319-28, 2005.
391. MENDES, E. V. **O cuidado das condições crônicas na atenção primária à saúde: o imperativo da consolidação da estratégia da saúde da família.** Brasilia: Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS): 512 p. 2012.
392. ARAÚJO, A. L. A. *et al.* Perfil da assistência farmacêutica na atenção primária do Sistema Único de Saúde. **Ciênc Saúde Coletiva**, v. 13, p.S611-7, 2008.
393. ELDER, N. C.; DOVEY, S. M. Classification of medical errors and preventable adverse events in primary care: a synthesis of the literature. **J Fam Pract**, v. 51, p.927-32, 2002.
394. KERIEL-GASCOU, M. *et al.* [Classifications and definitions of adverse events in primary care: a systematic review]. **Presse Med**, v. 40, p.e499-505, 2011.
395. SALVADOR ROSA, A. *et al.* El Proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria. **Atencion Primaria**, v. 30, p.655-61, 2002.
396. WANNMACHER, L. Condutas Baseadas em Evidências sobre Medicamentos Utilizados em Atenção Primária à Saúde. In: MINISTÉRIO DA SAÚDE, S. D. C., TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS (Ed.). **Uso Racional de Medicamentos: Temas selecionados.** BRASÍLIA – DF: Ministério da Saúde, 2012. p.
397. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Medicines: rational use of medicines. Fact sheet n° 338.** Disponível em:<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en/print.html>> Acesso em:20 de dezembro de 2012.
398. BASU, K.; MONDAL, R. K.; BANERJEE, D. P. Epidemiological aspects of acute childhood poisoning among patients attending a hospital at Kolkata. **Indian J Public Health**, v. 49, p.25-6, 2005.
399. CHOWDHURY, A. N. *et al.* A study on mortality and morbidity pattern of acute childhood poisoning cases admitted in block primary health centres of Sundarban, West Bengal. **Indian J Public Health**, v. 52, p.40-2, 2008.
400. GROOM, L. *et al.* Inequalities in hospital admission rates for unintentional poisoning in young children. **Inj Prev**, v. 12, p.166-70, 2006.

401. KOLIOU, M. *et al.* The epidemiology of childhood poisonings in Cyprus. **European Journal of Pediatrics**, v. 169, p.833-8, 2010.
402. PAWLOWICZ, U. *et al.* Epidemiological study of acute poisoning in children: a 5-year retrospective study in the Paediatric University Hospital in Białystok, Poland. **Emerg Med J**, v., 2012.
403. TSALKIDIS, A. *et al.* Acute poisoning among children admitted to a regional university hospital in Northern Greece. **Cent Eur J Public Health**, v. 18, p.219-23, 2010.
404. SOUSA, S. *et al.* Polimedicação em doentes idosos: adesão à terapêutica. **Rev Port Clin Geral**, v. 27, p.176-82, 2011.
405. MARBELLA, A. M. *et al.* Patient risk factors for medical injury: a case-control study. **BMJ Qual Saf**, v. 20, p.187-93, 2011.
406. RAMOS, C. L. *et al.* Risk factors contributing to childhood poisoning. **J Pediatr (Rio J)**, v. 86, p.435-40, 2010.
407. MURFF, H. J. *et al.* Detecting adverse events for patient safety research: a review of current methodologies. **JAMIA**, v. 36, p.131-43, 2003.
408. PIOLA, S. F.; VIANNA, S. M.; CONSUELO, D. V. Estudo Delphi: atores sociais e tendências do sistema de saúde brasileiro. **Cad. Saúde Pública**, v. 18, p.181-90, 2002.
409. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **World alliance for patient safety: forward programme 2005-2006**. Geneva: WHO 2005.
410. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Patient Safety: Rapid Assessment Methods for Estimating Hazards**. Genebra: WHO 2003.
411. COIMBRA, J. A. H. Prevenção e detecção de erros de medicação. **Ciência, cuidado e saúde, Maringá**, v. 5, p.142-8, 2006.
412. ALDERMAN, C. *et al.* Psychotropic drug-related problems in the elderly. **Future Medicine**, v., p.147-59, 2012.

413. SANTIAGO, F. *et al.* Reacções cutâneas adversas aos inibidores do receptor do factor de crescimento epidérmico: estudo de 14 doentes. **An Bras Dermatol**, v. 86, p.483-90, 2011.
414. ROHIT, S.; KHALEEL, A.; SANTANI, D. D. Reporting and monitoring of adverse drug reactions with cardiac drugs. **International Research Journal of Pharmacy**, v. 2, p.116-9, 2011.
415. MAHENDRA KUMAR, B. J.; KUMARASWAMY, M.; MAHADEVAMMA, L. Incidence and pattern of potential drug interactions of antimicrobial agents in the department of medicine in a tertiary care teaching hospital: A prospective study. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 4, p.31-6, 2011.
416. LÓPEZ-MARTÍN, C. *et al.* Adverse events of thiopurine immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 34, p.385-92, 2011.
417. KALKAN, S. *et al.* Cardiovascular medication exposures and poisonings in Izmir, Turkey: A 14-year experience. **Human and Experimental Toxicology**, v. 30, p.347-53, 2011.
418. CUPURDIJA, V. *et al.* Adverse events induced by anti-infectives in hospitalized patients. **Serbian Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 12, p.97-101, 2011.
419. SKVRCE, N. M. *et al.* Adverse drug reactions of psychopharmacs. **Psychiatr Danub**, v. 22, p.441-5, 2010.
420. FIELD, T. S. *et al.* Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 52, p.1349-54, 2004.
421. KANE-GILL, S. L. *et al.* Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients. **Critical Care Medicine**, v. 40, p.823-8, 2012.
422. NGUYEN, J. K. *et al.* Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. **Am J Geriatr Pharmacother**, v. 4, p.36-41, 2006.
423. RASHED, A. N. *et al.* Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 68, p.801-10, 2011.

424. SAAB, Y. B. *et al.* Inappropriate medication use in elderly Lebanese outpatients - Prevalence and risk factors. **Drugs & Aging**, v. 23, p.743-52, 2006.
425. ZAAL, R. J. *et al.* Comparison of potential risk factors for medication errors with and without patient harm. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 19, p.825-33, 2010.
426. ZANDIEH, S. O. *et al.* Risk factors in preventable adverse drug events in pediatric outpatients. **Journal of Pediatrics**, v. 152, p.225-31, 2008.
427. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Patient safety: Rapid assessment methods for estimating hazards, report of the WHO working group meeting**. Geneva: WHO 2003.
428. MENDES, E. V. As redes de atenção à saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p.2297-305, 2010.
429. NAESENS, J. *et al.* Measuring hospital adverse events: assessing inter-rater reliability and trigger performance of the Global Trigger Tool. **International Journal for Quality in Health Care**, v. 22, p.266-74, 2010.
430. KONERI, R. *et al.* Drug-related hospitalizations at a tertiary level hospital in Bangalore: A prospective study. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 2, p.736-40, 2008.
431. KESSOMBOON, P.; PANARUNOTHAI, S.; WONGKANARATANAKUL, P. Detecting adverse events in Thai hospitals using medical record reviews: agreement among reviewers. **J Med Assoc Thai**, v. 88, p.1412-8, 2005.
432. DIBBI, H. M. *et al.* Causes and outcome of medication errors in hospitalized patients. **Saudi Medical Journal**, v. 27, p.1489-92, 2006.
433. PATEL, P.; ZED, P. J. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? **Pharmacotherapy**, v. 22, p.915-23, 2002.
434. ROULET, L. *et al.* Assessment of adverse drug event recognition by emergency physicians in a French teaching hospital. **Emerg Med J**, v., 2012.
435. HOHL, C. M. *et al.* Do emergency physicians attribute drug-related emergency department visits to medication-related problems? . **Annals of Emergency Medicine**, v. 55, p.493-502, 2010.

436. KNOPF, H.; DU, Y. Perceived adverse drug reactions among non-institutionalized children and adolescents in Germany. **Br J Clin Pharmacol**, v. 70, p.409-17, 2010.
437. EASTON-CARTER, K.; CHAPMAN, C.; BRIEN, J. Emergency department attendances associated with drug-related problems in paediatrics. **Australian College of Paediatrics**, v. 39, p.124-9, 2003.
438. HOHL, C. M. *et al.* Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. **Ann Emerg Med**, v. 38, p.666-71, 2001.
439. MALHOTRA, S. *et al.* Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. **British Medical Journal**, v. 77, p.703-7, 2001.
440. HEPLER, C. D. Making the case for medicines management systems. **Pharm. Care**, v. 3, p.283-306, 2001.
441. MARQUES, L. A. M. *et al.* Acompanhamento Farmacoterapêutico de Pacientes na Farmácia-Escola da Universidade Federal de Alfenas. **Lat. Am. J. Pharm**, v. 28, p.688-94, 2009.
442. TUNEU, L. *et al.* Problemas relacionados con los medicamentos en pacientes que visitan un servicio de urgencias. **Pharm. Care Esp**, v. 2, p.177-92, 2000.

## **APÊNDICES**

**APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS EM CADA BASE DE  
DADOS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE REVISÕES  
SISTEMÁTICAS EXISTENTES SOBRE MORBIDADE E MORTALIDADE  
RELACIONADAS A MEDICAMENTOS**

## PUBMED

#1 (systematic review [tiab] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [tiab] OR metaanalysis [tiab] OR metanalysis [tiab] OR metanalisis [tiab] OR meta-analise [tiab] OR metanalise [tiab] OR systematic literature review [tiab] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice\* [ti] OR evidence synthesis [tiab])AND(review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt]))OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri\* [tw]) OR exclusion criteri\* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview\* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search\* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [tiab] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy\* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw])) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment [pt])

#2 ("adverse events"[Title] OR "drug events"[Title] OR "adverse effects"[Title] OR "drug effects"[Title] OR "adverse reactions"[Title] OR "drug reactions"[Title] OR "side effect"[Title] OR "iatrogenic"[Title] OR "medication risk"[Title] OR "drug safety"[Title] OR "medication safety"[Title] OR pharmacovigilance[Title] OR "medication errors"[Title] OR "inappropriate prescribing"[Title] OR "inappropriate medications"[Title] OR "inappropriate drug"[Title] OR "treatment failure"[Title] OR "therapeutic failure"[Title] OR "therapy failure"[Title] OR "ineffective prescribing"[Title] OR "ineffective treatment"[Title] OR "ineffective therapeutic"[Title] OR "ineffective therapy"[Title] OR Ineffectiveness[Title] OR underprescribing[Title] OR overprescribing[Title] OR "under prescribing"[Title] OR "over prescribing"[Title] OR

"under prescription"[Title] OR "over prescription"[Title] OR underdosing[Title] OR "Non adherence"[Title] OR "Non compliance"[Title] OR "Poor adherence"[Title] OR "Poor compliance"[Title] OR tolerability[Title] OR intoxication[Title] OR poisoning[Title] OR overdose[Title] OR "drug interactions"[Title] OR "medication problems"[Title] OR "drug problems"[Title] OR "therapeutic problems"[Title] OR "treatment problems"[Title] OR "therapy problem"[title] OR "drug induced"[Title] OR "drug related"[Title] OR "therapy related"[Title] OR "medication related"[Title] OR "medicine related"[Title])

# 2 AND #1

## **COCHRANE**

#1 ("systematic review" OR meta-analysis OR metanalysis OR metanalisis OR meta-analise OR metanalise OR "systematic literature review" OR "evidence based" OR "evidence synthesis"):ti,ab,kw

#2 (adverse events OR drug events OR adverse effects OR drug effects OR adverse reactions OR drug reactions OR side effect OR iatrogenic OR medication risk OR drug safety OR medication safety OR pharmacovigilance OR medication errors OR inappropriate prescribing OR inappropriate medications OR inappropriate drug OR treatment failure OR therapeutic failure OR therapy failure OR ineffective prescribing OR ineffective treatment OR ineffective therapeutic OR ineffective therapy OR Ineffectiveness OR underprescribing OR overprescribing OR under prescribing OR over prescribing OR under prescription OR over prescription OR underdosing OR Non adherence OR Non compliance OR Poor adherence OR Poor compliance OR tolerability OR intoxication OR poisoning OR overdose OR drug interactions OR medication problems OR drug problems OR therapeutic problems OR treatment problems OR therapy problem OR drug induced OR drug related OR therapy related OR medication related OR medicine related):ti,ab,kw

#1 AND #2

## **INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL ABSTRACTS - IPA (via OVID)**

((systematic review OR meta-analysis OR metanalysis OR metanalisis OR meta-analise OR metanalise OR systematic literature review OR evidence based OR

evidence synthesis) AND (adverse events OR drug events OR adverse effects OR drug effects OR adverse reactions OR drug reactions OR side effect OR iatrogenic OR medication risk OR drug safety OR medication safety OR pharmacovigilance OR medication errors OR inappropriate prescribing OR inappropriate medications OR inappropriate drug OR treatment failure OR therapeutic failure OR therapy failure OR ineffective prescribing OR ineffective treatment OR ineffective therapeutic OR ineffective therapy OR Ineffectiveness OR underprescribing OR overprescribing OR under prescribing OR over prescribing OR under prescription OR over prescription OR underdosing OR Non adherence OR Non compliance OR Poor adherence OR Poor compliance OR tolerability OR intoxication OR poisoning OR overdose OR drug interactions OR medication problems OR drug problems OR therapeutic problems OR treatment problems OR therapy problem OR drug induced OR drug related OR therapy related OR medication related OR medicine related))

### **EMBASE (via OVID)**

((systematic review OR meta-analysis OR metanalysis OR metanalisis OR meta-analise OR metanalise OR systematic literature review OR evidence based OR evidence synthesis) AND ("adverse events" OR "drug events" OR "adverse effects" OR "drug effects" OR "adverse reactions" OR "drug reactions" OR "side effect" OR "iatrogenic" OR "medication risk" OR "drug safety" OR "medication safety" OR pharmacovigilance OR "medication errors" OR "inappropriate prescribing" OR "inappropriate medications" OR "inappropriate drug" OR "treatment failure" OR "therapeutic failure" OR "therapy failure" OR "ineffective prescribing" OR "ineffective treatment" OR "ineffective therapeutic" OR "ineffective therapy" OR Ineffectiveness OR underprescribing OR overprescribing OR "under prescribing" OR "over prescribing" OR "under prescription" OR "over prescription" OR underdosing OR "Non adherence" OR "Non compliance" OR "Poor adherence" OR "Poor compliance" OR tolerability OR intoxication OR poisoning OR overdose OR "drug interactions" OR "medication problems" OR "drug problems" OR "therapeutic problems" OR "treatment problems" OR "therapy problem" OR "drug induced" OR "drug related" OR "therapy related" OR "medication related" OR "medicine related"))

**LILACS (via BVS)**

((systematic review OR meta-analysis OR metanalysis OR metanalisis OR meta-analise OR metanalise OR systematic literature review OR evidence based OR evidence synthesis) AND (adverse events OR drug events OR adverse effects OR drug effects OR adverse reactions OR drug reactions OR side effect OR iatrogenic OR medication risk OR drug safety OR medication safety OR pharmacovigilance OR medication errors OR inappropriate prescribing OR inappropriate medications OR inappropriate drug OR treatment failure OR therapeutic failure OR therapy failure OR ineffective prescribing OR ineffective treatment OR ineffective therapeutic OR ineffective therapy OR Ineffectiveness OR underprescribing OR overprescribing OR under prescribing OR over prescribing OR under prescription OR over prescription OR underdosing OR Non adherence OR Non compliance OR Poor adherence OR Poor compliance OR tolerability OR intoxication OR poisoning OR overdose OR drug interactions OR medication problems OR drug problems OR therapeutic problems OR treatment problems OR therapy problem OR drug induced OR drug related OR therapy related OR medication related OR medicine related))

**SCIELO (via BVS)**

((systematic review OR meta-analysis OR metanalysis OR metanalisis OR meta-analise OR metanalise OR systematic literature review OR evidence based OR evidence synthesis) AND ("adverse events" OR "drug events" OR "adverse effects" OR "drug effects" OR "adverse reactions" OR "drug reactions" OR "side effect" OR "iatrogenic" OR "medication risk" OR "drug safety" OR "medication safety" OR pharmacovigilance OR "medication errors" OR "inappropriate prescribing" OR "inappropriate medications" OR "inappropriate drug" OR "treatment failure" OR "therapeutic failure" OR "therapy failure" OR "ineffective prescribing" OR "ineffective treatment" OR "ineffective therapeutic" OR "ineffective therapy" OR Ineffectiveness OR underprescribing OR overprescribing OR "under prescribing" OR "over prescribing" OR "under prescription" OR "over prescription" OR underdosing OR "Non adherence" OR "Non compliance" OR "Poor adherence" OR "Poor compliance" OR tolerability OR intoxication OR poisoning OR overdose OR "drug interactions" OR "medication problems" OR "drug problems" OR "therapeutic problems" OR

"treatment problems" OR "therapy problem" OR "drug induced" OR "drug related" OR "therapy related" OR "medication related" OR "medicine related"))

## **SCIENCE DIRECT**

TITLE-ABS-KEY((systematic review OR meta-analysis OR metanalysis OR metanalisis OR meta-analise OR metanalise OR systematic literature review OR evidence based OR evidence synthesis) AND (adverse events OR drug events OR adverse effects OR drug effects OR adverse reactions OR drug reactions OR side effect OR iatrogenic OR medication risk OR drug safety OR medication safety OR pharmacovigilance OR medication errors OR inappropriate prescribing OR inappropriate medications OR inappropriate drug OR treatment failure OR therapeutic failure OR therapy failure OR ineffective prescribing OR ineffective treatment OR ineffective therapeutic OR ineffective therapy OR Ineffectiveness OR underprescribing OR overprescribing OR under prescribing OR over prescribing OR under prescription OR over prescription OR underdosing OR Non adherence OR Non compliance OR Poor adherence OR Poor compliance OR tolerability OR intoxication OR poisoning OR overdose OR drug interactions OR medication problems OR drug problems OR therapeutic problems OR treatment problems OR therapy problem OR drug induced OR drug related OR therapy related OR medication related OR medicine related))

## **SCOPUS**

TITLE-ABS-KEY((systematic review OR meta-analysis OR metanalysis OR metanalisis OR meta-analise OR metanalise OR systematic literature review OR evidence based OR evidence synthesis) AND ("adverse events" OR "drug events" OR "adverse effects" OR "drug effects" OR "adverse reactions" OR "drug reactions" OR "side effect" OR "iatrogenic" OR "medication risk" OR "drug safety" OR "medication safety" OR pharmacovigilance OR "medication errors" OR "inappropriate prescribing" OR "inappropriate medications" OR "inappropriate drug" OR "treatment failure" OR "therapeutic failure" OR "therapy failure" OR "ineffective prescribing" OR "ineffective treatment" OR "ineffective therapeutic" OR "ineffective therapy" OR Ineffectiveness OR underprescribing OR overprescribing OR "under prescribing" OR

"over prescribing" OR "under prescription" OR "over prescription" OR underdosing OR "Non adherence" OR "Non compliance" OR "Poor adherence" OR "Poor compliance" OR tolerability OR intoxication OR poisoning OR overdose OR "drug interactions" OR "medication problems" OR "drug problems" OR "therapeutic problems" OR "treatment problems" OR "therapy problem" OR "drug induced" OR "drug related" OR "therapy related" OR "medication related" OR "medicine related")

## **WEB OF SCIENCE**

TS=(“systematic review” OR meta-analysis OR metanalysis OR metanalisis OR meta-analise OR metanalise OR “systematic literature review” OR “evidence based” OR “evidence synthesis”)

AND

TI=(“adverse events” OR “drug events” OR “adverse effects” OR “drug effects” OR “adverse reactions” OR “drug reactions” OR “side effect” OR “iatrogenic” OR “medication risk” OR “drug safety” OR “medication safety” OR pharmacovigilance OR “medication errors” OR “inappropriate prescribing” OR “inappropriate medications” OR “inappropriate drug” OR “treatment failure” OR “therapeutic failure” OR “therapy failure” OR “ineffective prescribing” OR “ineffective treatment” OR “ineffective therapeutic” OR “ineffective therapy” OR Ineffectiveness OR underprescribing OR overprescribing OR “under prescribing” OR “over prescribing” OR “under prescription” OR “over prescription” OR underdosing OR “Non adherence” OR “Non compliance” OR “Poor adherence” OR “Poor compliance” OR tolerability OR intoxication OR poisoning OR overdose OR “drug interactions” OR “medication problems” OR “drug problems” OR “therapeutic problems” OR “treatment problems” OR “therapy problem” OR “drug induced” OR “drug related” OR “therapy related” OR “medication related” OR “medicine related”)

**APÊNDICE 2 – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO  
SISTEMÁTICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS EXISTENTES SOBRE  
MORBIDADE E MORTALIDADE RELACIONADAS A MEDICAMENTOS**

ATIQI, R. et al. Meta-analysis of recent studies on patients admitted to hospital due to adverse drug effects. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 47, n. 9, p.549-555, 2009.

CANAS, E. P.; DEL CASTILLO, J. D. L. Adverse drug reactions in patients visiting a general hospital: A meta-analysis of results. **Anales De Medicina Interna**, v. 24, n. 12, p.574-578, 2007.

CANO, F. G.; ROZENFELD, S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. **Cadernos De Saude Publica**, v. 25, n., p.S360-S372, 2009.

HAKKARAINEN, K. M. et al. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions--a meta-analysis. **PLoS One**, v. 7, n. 3, 2012.

KANJANARAT, P. et al. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: A literature review. **American Society of Health-System Pharmacists**, v. 60, n., p.1750-1759, 2003.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B. H.; COREY, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients-A meta-analysis of prospective studies. **Jama-Journal of the American Medical Association**, v. 279, n. 15, p.1200-1205, 1998.

MENDES, W. et al. Revisão dos estudos de avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospitais. **Rev Bras Epidemiol**, v. 8, n. 4, p.393-406, 2005.

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

SANTOS, D. B. D.; COELHO, H. L. L. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, v. 4, n. 4, p.341-349, 2004.

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

VLAYEN, A. et al. Incidence and preventability of adverse events requiring intensive care admission: a systematic review. **J Eval Clin Pract**, v. 18, n. 2, p.485-497, 2012.

WIFFEN, P. et al. Adverse drug reactions in hospital patients: a systematic review of the prospective and retrospective studies. **Bandolier**, v., n., p.1-14, 2002.

**APÊNDICE 3 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS EM CADA BASE DE  
DADOS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS  
OBSERVACIONAIS SOBRE MORBIDADE E MORTALIDADE RELACIONADAS A  
MEDICAMENTOS**

**PUBMED**

#1 (case-control[Title/abstract] OR "case control" OR case-comparison[Title/abstract] OR case-compeer[Title/abstract] OR case-referent[Title/abstract] OR case-base[Title/abstract] OR retrospective[Title/abstract] OR cohort[Title/abstract] OR concurrent[Title/abstract] OR longitudinal[Title/abstract] OR cross-sectional[Title/abstract] OR cross sectional[Title/abstract] OR transversal[Title/abstract] OR observational[Title/abstract] OR prevalence[Title/abstract] OR incidence[Title/abstract])

#2 ("adverse events"[Title] OR "drug events"[Title] OR "adverse effects"[Title] OR "drug effects"[Title] OR "adverse reactions"[Title] OR "drug reactions"[Title] OR "side effect"[Title] OR "iatrogenic"[Title] OR "medication risk"[Title] OR "drug safety"[Title] OR "medication safety"[Title] OR pharmacovigilance[Title] OR "medication errors"[Title] OR "inappropriate prescribing"[Title] OR "inappropriate medications"[Title] OR "inappropriate drug"[Title] OR "treatment failure"[Title] OR "therapeutic failure"[Title] OR "therapy failure"[Title] OR "ineffective prescribing"[Title] OR "ineffective treatment"[Title] OR "ineffective therapeutic"[Title] OR "ineffective therapy"[Title] OR Ineffectiveness[Title] OR underprescribing[Title] OR overprescribing[Title] OR "under prescribing"[Title] OR "over prescribing"[Title] OR "under prescription"[Title] OR "over prescription"[Title] OR underdosing[Title] OR "Non adherence"[Title] OR "Non compliance"[Title] OR "Poor adherence"[Title] OR "Poor compliance"[Title] OR tolerability[Title] OR intoxication[Title] OR poisoning[Title] OR overdose[Title] OR "drug interactions"[Title] OR "medication problems"[Title] OR "drug problems"[Title] OR "therapeutic problems"[Title] OR "treatment problems"[Title] OR "therapy problem"[title] OR "drug induced"[Title] OR "drug related"[Title] OR "therapy related"[Title] OR "medication related"[Title] OR "medicine related"[Title])

#1 AND #2

**INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL ABSTRACTS - IPA (via OVID)**

((case-control OR case control OR case-comparison OR case-compeer OR case-referent OR case-base OR retrospective OR cohort OR concurrent OR longitudinal OR cross-sectional OR cross sectional OR transversal OR observational OR

prevalence OR incidence) AND (adverse events OR drug events OR adverse effects OR drug effects OR adverse reactions OR drug reactions OR side effect OR iatrogenic OR medication risk OR drug safety OR medication safety OR pharmacovigilance OR medication errors OR inappropriate prescribing OR inappropriate medications OR inappropriate drug OR treatment failure OR therapeutic failure OR therapy failure OR ineffective prescribing OR ineffective treatment OR ineffective therapeutic OR ineffective therapy OR Ineffectiveness OR underprescribing OR overprescribing OR under prescribing OR over prescribing OR under prescription OR over prescription OR underdosing OR Non adherence OR Non compliance OR Poor adherence OR Poor compliance OR tolerability OR intoxication OR poisoning OR overdose OR drug interactions OR medication problems OR drug problems OR therapeutic problems OR treatment problems OR therapy problem OR drug induced OR drug related OR therapy related OR medication related OR medicine related))

### **EMBASE (via OVID)**

((case-control OR case control OR case-comparison OR case-compeer OR case-referent OR case-base OR retrospective OR cohort OR concurrent OR longitudinal OR cross-sectional OR cross sectional OR transversal OR observational OR prevalence OR incidence):ti,ab AND ("adverse events" OR "drug events" OR "adverse effects" OR "drug effects" OR "adverse reactions" OR "drug reactions" OR "side effect" OR "iatrogenic" OR "medication risk" OR "drug safety" OR "medication safety" OR pharmacovigilance OR "medication errors" OR "inappropriate prescribing" OR "inappropriate medications" OR "inappropriate drug" OR "treatment failure" OR "therapeutic failure" OR "therapy failure" OR "ineffective prescribing" OR "ineffective treatment" OR "ineffective therapeutic" OR "ineffective therapy" OR Ineffectiveness OR underprescribing OR overprescribing OR "under prescribing" OR "over prescribing" OR "under prescription" OR "over prescription" OR underdosing OR "Non adherence" OR "Non compliance" OR "Poor adherence" OR "Poor compliance" OR tolerability OR intoxication OR poisoning OR overdose OR "drug interactions" OR "medication problems" OR "drug problems" OR "therapeutic problems" OR "treatment problems" OR "therapy problem" OR "drug induced" OR "drug related" OR "therapy related" OR "medication related" OR "medicine related"):ti)

**LILACS (via BVS)**

((case-control OR case control OR case-comparison OR case-compeer OR case-referent OR case-base OR retrospective OR cohort OR concurrent OR longitudinal OR cross-sectional OR cross sectional OR transversal OR observational OR prevalence OR incidence) AND (adverse events OR drug events OR adverse effects OR drug effects OR adverse reactions OR drug reactions OR side effect OR iatrogenic OR medication risk OR drug safety OR medication safety OR pharmacovigilance OR medication errors OR inappropriate prescribing OR inappropriate medications OR inappropriate drug OR treatment failure OR therapeutic failure OR therapy failure OR ineffective prescribing OR ineffective treatment OR ineffective therapeutic OR ineffective therapy OR Ineffectiveness OR underprescribing OR overprescribing OR under prescribing OR over prescribing OR under prescription OR over prescription OR underdosing OR Non adherence OR Non compliance OR Poor adherence OR Poor compliance OR tolerability OR intoxication OR poisoning OR overdose OR drug interactions OR medication problems OR drug problems OR therapeutic problems OR treatment problems OR therapy problem OR drug induced OR drug related OR therapy related OR medication related OR medicine related))

**SCIELO (via BVS)**

((case-control OR case control OR case-comparison OR case-compeer OR case-referent OR case-base OR retrospective OR cohort OR concurrent OR longitudinal OR cross-sectional OR cross sectional OR transversal OR observational OR prevalence OR incidence) AND ("adverse events" OR "drug events" OR "adverse effects" OR "drug effects" OR "adverse reactions" OR "drug reactions" OR "side effect" OR "iatrogenic" OR "medication risk" OR "drug safety" OR "medication safety" OR pharmacovigilance OR "medication errors" OR "inappropriate prescribing" OR "inappropriate medications" OR "inappropriate drug" OR "treatment failure" OR "therapeutic failure" OR "therapy failure" OR "ineffective prescribing" OR "ineffective treatment" OR "ineffective therapeutic" OR "ineffective therapy" OR Ineffectiveness OR underprescribing OR overprescribing OR "under prescribing" OR "over

prescribing" OR "under prescription" OR "over prescription" OR underdosing OR "Non adherence" OR "Non compliance" OR "Poor adherence" OR "Poor compliance" OR tolerability OR intoxication OR poisoning OR overdose OR "drug interactions" OR "medication problems" OR "drug problems" OR "therapeutic problems" OR "treatment problems" OR "therapy problem" OR "drug induced" OR "drug related" OR "therapy related" OR "medication related" OR "medicine related"))

## **SCIENCE DIRECT**

TITLE-ABS-KEY((case-control OR case control OR case-comparison OR case-compeer OR case-referent OR case-base OR retrospective OR cohort OR concurrent OR longitudinal OR cross-sectional OR cross sectional OR transversal OR observational OR prevalence OR incidence) AND (adverse events OR drug events OR adverse effects OR drug effects OR adverse reactions OR drug reactions OR side effect OR iatrogenic OR medication risk OR drug safety OR medication safety OR pharmacovigilance OR medication errors OR inappropriate prescribing OR inappropriate medications OR inappropriate drug OR treatment failure OR therapeutic failure OR therapy failure OR ineffective prescribing OR ineffective treatment OR ineffective therapeutic OR ineffective therapy OR Ineffectiveness OR underprescribing OR overprescribing OR under prescribing OR over prescribing OR under prescription OR over prescription OR underdosing OR Non adherence OR Non compliance OR Poor adherence OR Poor compliance OR tolerability OR intoxication OR poisoning OR overdose OR drug interactions OR medication problems OR drug problems OR therapeutic problems OR treatment problems OR therapy problem OR drug induced OR drug related OR therapy related OR medication related OR medicine related))

## **SCOPUS**

(TITLE-ABS-KEY(case-control OR case control OR case-comparison OR case-compeer OR case-referent OR case-base OR retrospective OR cohort OR concurrent OR longitudinal OR cross-sectional OR cross sectional OR transversal OR observational OR prevalence OR incidence) AND TITLE("adverse events" OR "drug events" OR "adverse effects" OR "drug effects" OR "adverse reactions" OR

"drug reactions" OR "side effect" OR "iatrogenic" OR "medication risk" OR "drug safety" OR "medication safety" OR pharmacovigilance OR "medication errors" OR "inappropriate prescribing" OR "inappropriate medications" OR "inappropriate drug" OR "treatment failure" OR "therapeutic failure" OR "therapy failure" OR "ineffective prescribing" OR "ineffective treatment" OR "ineffective therapeutic" OR "ineffective therapy" OR Ineffectiveness OR underprescribing OR overprescribing OR "under prescribing" OR "over prescribing" OR "under prescription" OR "over prescription" OR underdosing OR "Non adherence" OR "Non compliance" OR "Poor adherence" OR "Poor compliance" OR tolerability OR intoxication OR poisoning OR overdose OR "drug interactions" OR "medication problems" OR "drug problems" OR "therapeutic problems" OR "treatment problems" OR "therapy problem" OR "drug induced" OR "drug related" OR "therapy related" OR "medication related" OR "medicine related"))

## **WEB OF SCIENCE**

TS=(case-control OR case control OR case-comparison OR case-compeer OR case-referent OR case-base OR retrospective OR cohort OR concurrent OR longitudinal OR cross-sectional OR cross sectional OR transversal OR observational OR prevalence OR incidence) AND TI=("adverse events" OR "drug events" OR "adverse effects" OR "drug effects" OR "adverse reactions" OR "drug reactions" OR "side effect" OR "iatrogenic" OR "medication risk" OR "drug safety" OR "medication safety" OR pharmacovigilance OR "medication errors" OR "inappropriate prescribing" OR "inappropriate medications" OR "inappropriate drug" OR "treatment failure" OR "therapeutic failure" OR "therapy failure" OR "ineffective prescribing" OR "ineffective treatment" OR "ineffective therapeutic" OR "ineffective therapy" OR Ineffectiveness OR underprescribing OR overprescribing OR "under prescribing" OR "over prescribing" OR "under prescription" OR "over prescription" OR underdosing OR "Non adherence" OR "Non compliance" OR "Poor adherence" OR "Poor compliance" OR tolerability OR intoxication OR poisoning OR overdose OR "drug interactions" OR "medication problems" OR "drug problems" OR "therapeutic problems" OR "treatment problems" OR "therapy problem" OR "drug induced" OR "drug related" OR "therapy related" OR "medication related" OR "medicine related")

**APÊNDICE 4 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO  
SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS SOBRE MORBIDADE E  
MORTALIDADE RELACIONADAS A MEDICAMENTOS**

**Tabela 1.** Características dos estudos incluídos na revisão sistemática de estudos observacionais sobre morbimortalidade relacionada a medicamentos.

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Johnson-2006	C	EA	Canadá	APS e Comu	AI	N RP	2004	400	34,3	75,4 ± 12,8
Tsang-2010	C	EA	Reino Unido	APS e Comu	SR	RP	2007	68567	43,0	37,7
Shaw-2005	C	EA	Reino Unido	BD	SR	PBD	2001 - 2002	28998	-	-
Tomas-2010	C	EA	Espanha	DE	AI	E O RP	2009	3854	49,0	51,0 ± 22,0
Calder-2010	C	EA	Canadá	DE	AI	E RP	2004	503	49,5	-
Forster-2007	C	EA	Canadá	DE	AI	E RP	2003	399	50,0	49,0
Friedman-2008	C	EA	Canadá	DE	AI	E RP	2005	201	47,3	44,0 ± 42,0
Liu-2002	C	EA	Austrália	DE	AI	RP	1995 - 2000	357	51,0	-
Ackroyd-Stolarz-2011 (2)	C	EA	Canadá	DE	I	RP	2005 - 2006	982	47,9	77,8 ± 7,8
Hendrie-2007	C	EA	Austrália	DE	SR	RP	-	3222		-
Zhu-2011	C	EA	EUA	Hospital	AI	E	2003	2582	43,0	-
Forster-2011	C	EA	Canadá	Hospital	AI	E N O RP	-	1406		-
Forster-2003 / Forster-2004 (3) / Forster-2005 (2)	C	EA	Canadá	Hospital	AI	E RP	2002	400	39,0	57,0 ± 17,0
Madeira-2007	C	EA	Portugal	Hospital	AI	E RP	2003 - 2004	445	52,1	74,1 ± 15,5
Weingart-2005 (2) / Taylor-2006	C	EA	EUA	Hospital	AI	E RP	2003	228	37,0	63,0 ± 18,0
Baker-2004	C	EA	Canadá	Hospital	AI	RP	2002	3745		63,0 ± 17,0
Forster-2004 / 2005	C	EA	Canadá	Hospital	AI	RP	2002	502		-
Gaitán-Duarte-2008	C	EA	Colombia	Hospital	AI	RP	2006	6688	27,5	-
Mendes-2009	C	EA	Brasil	Hospital	AI	RP	2003	1103	38,7	46,9 ± 19,1
Neale-2001	C	EA	Reino Unido	Hospital	AI	RP	-	840	46,0	56,0
Neale-2006	C	EA	Reino Unido	Hospital	AI	RP	2003	154	49,0	-
Szkendi-2006	C	EA	EUA	Hospital	AI	RP	2003	327	-	61,0 ± 20,0
Requena-2011	C	EA	Espanha	Hospital	C	RP	-	8407		-
Foreman-1993	C	EA	EUA	Hospital	I	E O RP	-	64	36,0	74,0 ± 6,0
Gea-Velazquez-2010	C	EA	Espanha	Hospital	I	RP	2004	2386	54,9	71,4 ± 15,0

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Ligi-2008	C	EA	França	Hospital	C	N O	2005	388	57,0	-
Andrews-1997	C	EA	EUA	Hospital	SR	O RP	1989 - 1990	1047	47,8	46,5 ± 20,3
Aranaz-Andrés-2008 / 2011 (2)	C	EA	Espanha	Hospital	SR	RP	2005	5624		56,2 ± 23,6
Davis-2002/ 2003	C	EA	Nova Zelândia	Hospital	SR	RP	1998	6579	45,1	42,6
Leape-1991	C	EA	EUA	Hospital	SR	RP	1984	30195		-
Letaief-2010	C	EA	Tunísia	Hospital	SR	RP	2005	620	47,0	-
Michel-2007	C	EA	França	Hospital	SR	RP	2004	8754		63,0
Murff-2003	C	EA	EUA	Hospital	SR	RP	2000	424	55,0	59,3
Sari-2007 / Sari-2008	C	EA	Reino Unido	Hospital	SR	RP	-	1006	-	-
Soop-2009	C	EA	Suécia	Hospital	SR	RP	2003 - 2004	1967	45,0	-
Thomas-2000 (1) / (2)/ (3)	C	EA	EUA	Hospital	SR	RP	1992	15000	40,0	-
Zegers-2007 / 2009	C	EA	EUA	Hospital	SR	RP	2005 - 2006	8400		-
Forster-2008	C	EA	Canadá	UTI	AI	E O RP	2006	207		-
Beccaria-2009	C	EA	Brasil	UTI	AI	N	2005 - 2006	576	52,3	-
Merino-2012	C	EA	Espanha	UTI	AI	N	2007	1017	65,0	62,0 ± 17,0
Rothschild-2005	C	EA	EUA	UTI	AI	N RP	2002 - 2003	391	43,0	64,0 ± 1,0
Bouhaja-1999	C	EA	Tunísia	UTI	AI	O RP	1996	200		-
Chaboyer-2008	C	EA	Austrália	UTI	AI	RP	2004 - 2005	300	60,1	61,1 ± 32,8
Gandhi-2003	C	EAM	EUA	APS e Comu	AI	E RP	1999 - 2000	661	34,0	52,0
Kaushal-2007	C	EAM	EUA	APS e Comu	C	E RP	2002 - 2003	1788	50,0	-
Zandieh-2008	C	EAM	EUA	APS e Comu	C	E RP	2002 - 2003	1689	50,0	6,0 ± 5,0
Fincke-1998	C	EAM	EUA	APS e Comu	I	E	-	1001		68,0
Gray-1999	C	EAM	EUA	APS e Comu	I	E	1994 - 1996	256	36,3	80,0 ± 7,3
Green-2007	C	EAM	EUA	APS e Comu	I	E	1999 - 2000	405	35,0	74,0 ± 5,1
Rask-2005	C	EAM	EUA	APS e Comu	I	E	1999 - 2000	406	35,0	74,0
Field-2005	C	EAM	EUA	APS e Comu	I	N RP	1999 - 2000	2450	41,0	-
Gurwitz-2003 / Field-2007	C	EAM	EUA	APS e Comu	I	N RP	1999 - 2000	27617	41,3	74,7 ± 6,7
Gianino-2008	C	EAM	Itália	APS e Comu	SR	RP	2004	205	58,0	73,9 ± 13,5
Honigman-2001 (1) / (2)	C	EAM	EUA	APS e Comu	SR	RP	1995 - 1996	23064	26,0	47,9

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Mackinnon-2003	C	EAM	Canadá	BD	I	PBD	1997	3365	45,0	73,0
Mackinnon-2006	C	EAM	Canadá	BD	I	PBD	1998 - 1999	22453	39,0	-
Capuano-2004	C	EAM	Itália	DE	AI	E ORP	2000	2442		50,8 ± 20,5
Chen-2011	C	EAM	Taiwan	DE	AI	E RP	2009 - 2010	58569	60,8	-
Hohl - 2010	C	EAM	Canadá	DE	AI	E RP	2006	944	47,8	50,4 ± 20,1
Hohl-2010 (2)	C	EAM	Canadá	DE	AI	E RP	2005	258	52,3	46,3 ± 17,7
Hohl-2012	C	EAM	Canadá	DE	AI	E RP	2008 - 2009	1591	49,1	51,4 ± 20,3
Zed-2008	C	EAM	EUA	DE	AI	E RP	2006	1017	48,0	50,0 ± 21,0
Yee-2005	C	EAM	EUA	DE	AI	RP	2003	2169	92,0	60,0 ± 14,0
Ajdukovic-2007	C	EAM	Austrália	DE	I	E RP	-	100	42,0	80,1 ± 5,7
Fauchais-2006	C	EAM	França	DE	I	E RP	2003	186	47,3	83 ± 5,7
Capuano-2009	C	EAM	Itália	DE	SR	E ORP	2005	7861	50,8	44,1 ± 20,3
Trifiro-2005	C	EAM	Itália	DE	SR	E ORP	2000	18854	54,0	46,0 ± 23,0
Otero Lopez-1999	C	EAM	Espanha	DE	SR	N RP	1995 - 1996	33975	45,0	52,0
Raschetti-1999	C	EAM	Itália	DE e Hosp	SR	RP	1994 - 1995	5497	49,0	55,0 ± 22,0
Buajordet-2001	C	EAM	Noruega	Hospital	AI	A RP	1993 - 1995	732	60,6	62,2
Ebbesen-2001	C	EAM	Noruega	Hospital	AI	A RP	1993 - 1995	728	60,6	72,0
Forster-2004 (2)	C	EAM	Canadá	Hospital	AI	E NORP	2003	543		-
Leape-1995	C	EAM	EUA	Hospital	AI	E RP	1993	334		-
Weingart-2005	C	EAM	EUA	Hospital	AI	E RP	1999 - 2000	661	34,0	53,0
Bates-1993	C	EAM	EUA	Hospital	AI	N ORP	1990	420		-
Bates-1995	C	EAM	EUA	Hospital	AI	N ORP	1992	379		-
Cullen-1997	C	EAM	EUA	Hospital	AI	N ORP	1993	4031		-
Berga Cullere-2009	C	EAM	Espanha	Hospital	AI	O RP	2007	1550	57,7	66,3 ± 17,9
Corral Baena-2004	C	EAM	Espanha	Hospital	AI	RP	2002	32253		-
Hug-2009	C	EAM	EUA	Hospital	AI	RP	2006	109641	58,0	64,0
Morimoto-2010	C	EAM	Japão	Hospital	AI	RP	2004	3459	57,0	66,0 ± 17,0
Roque-2010	C	EAM	Brasil	Hospital	AI	RP	2007 - 2008	112	42,1	59,0 ± 15,8
Schade-2006	C	EAM	EUA	Hospital	AI	RP	2005	3572	-	-
Kunac-2008 / 2009	C	EAM	Nova Zelândia	Hospital	C	E N RP	2002	495	53,7	-

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Holsdsworth-2003	C	EAM	EUA	Hospital	C	E RP	2000 - 2001	922	55,0	6,35 ± 6,3
Gray-1998	C	EAM	EUA	Hospital	I	E O RP	1990 - 1991	145	64,1	78,2 ± 6,2
Doucet-2002	C	EAM	França	Hospital	I	O RP	1997 - 1999	2691		82,4 ± 7,8
Marcum-2012 (1) / (2)	C	EAM	EUA	Hospital	I	PBD	2003 - 2006	678	98,5	76,0
Azad-2002	C	EAM	Canadá	Hospital	I	RP	1997	111	45,5	75,8
Kalisch-2012	C	EAM	Austrália	Hospital	I	RP	2004 - 2008	109044	56,0	81,0
Klopotowska-2012	C	EAM	Holanda	Hospital	I	RP	2007	250	46,8	76,9 ± 7,5
Martinez-Cengotitabengoa-2011	C	EAM	Espanha	Hospital	I	RP	-	598		78,0 ± 22,0
Pattanaik-2009	C	EAM	Índia	Hospital	SR	E N RP	2005	1833	42,0	-
Schneeweiss-2001 / 2002	C	EAM	Alemanha	Hospital	SR	E N RP	-	41375	-	-
Howard-2003 / 2008	C	EAM	Reino Unido	Hospital	SR	E RP	2001	4093	51,0	62,6 ± 20,7
Ives-1987	C	EAM	EUA	Hospital	SR	E RP	-	293	42,3	49,2
Major-1998	C	EAM	Libano	Hospital	SR	E RP	1996 - 1997	2202		-
Porter-1977	C	EAM	EUA	Hospital	SR	E RP	1971 - 1976	26462		-
Snyder-2010	C	EAM	EUA	Hospital	SR	N O RP	-	1499		-
Lata-2004	C	EAM	EUA	Hospital	SR	N RP	2000 - 2001	542		-
Otero Lopez-2006 (1) / (2)	C	EAM	Espanha	Hospital	SR	N RP	1999 - 2000	2643		-
Sanchez Munoz -2007	C	EAM	Espanha	Hospital	SR	PBD	2005	160	46,0	72,0
Stausberg-2011	C	EAM	Alemanha	Hospital	SR	PBD	2003 - 2007	586106661	46,0	-
Wright-2012	C	EAM	EUA	Hospital	SR	PBD	2005 - 2006	732		-
Hoonhout-2009 / 2010	C	EAM	Holanda	Hospital	SR	RP	2005 - 2006	7889	49,0	57,5 ± 21,5
Jha-2001	C	EAM	EUA	Hospital	SR	RP	-	3238		-
Kilbridge-2006	C	EAM	EUA	Hospital	SR	RP	2005	33.206		-
Nebeker-2005	C	EAM	EUA	Hospital	SR	RP	2000	937		-
Gurwitz-2000	C	EAM	EUA	ILP	I	E N RP	1997	2916	23,0	84,0 ± 9,0
Boockvar-2009	C	EAM	EUA	ILP Hospital	I	RP	1999 - 2005	208	56,2	77,2 ± 12,7
Benkirane-2009 (2)	C	EAM	Marrocos	UTI	SR	O RP	2007	696	45,5	29,84 ± 2,0
Knudsen-2007	C	EM	Dinamarca	APS e Comu	SR	RP	2004	976		-
Marcin-2007	C	EM	EUA	DE	C	RP	2000 - 2003	177	50,0	8,0

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Thomas-2011	C	EM	França	Hospital	AI	N RP	2007 - 2008	47	45,0	72,0
Stheneur-2006	C	EM	França	Hospital	C	E N	2005	75		-
Winterstein-2004	C	EM	EUA	Hospital	SR	N RP	2002	240		-
Van Doormaal-2009(2) / Zaal-2010	C	EM	Holanda	Hospital	SR	RP	2005	558	45,0	66,0 ± 19,0
Bohomol-2009	C	EM	Brasil	UTI	AI	E N RP	2006	44		58,0 ± 17,0
Jennane-2011	C	EM	Marrocos	UTI	AI	N RP	2009	63	59,0	49,0 ± 21,0
Garrouste-Orgeas-2010	C	EM	França	UTI	SR	N RP	2006	1369	65,4	61,2 ± 17,8
Kaushal-2001	C	EM EAM	EUA	Hospital	C	N RP	1999	1120	35,0	-
Hardmeier-2004	C	EM EAM	Suíça	Hospital	SR	RP	1996 - 2000	6383	58,0	61,0
Kale-2012	C	EM EAM	EUA	Hospital	SR	RP	-	14041		-
Kopp-2006	C	EM EAM	EUA	UTI	AI	O RP	2003	57	66,7	53,2 ± 21,2
Buckley-2007	C	EM EAM	EUA	UTI	C	O RP	2004	38	57,9	6,6 ± 1,2
Manchon-1989	C	IM	França	Hospital	I	RP	1986 - 1987	639	39,0	77,5 ± 6,9
Fick-2008	C	IM PRM	EUA	APS e Comu	I	PBD	2000	16877	39,0	73,33 ± 6,5
Ray-2010	C	IM RAM	Índia	Hospital	AI	RP	2006 - 2007	400	60,0	61,0 ± 17,0
Obreli-Neto-2012 (1) / (2)	C	IM RAM	Brasil	APS e Comu	I	E RP	2010 - 2011	433	20,0	67,0 ± 4,0
Klarin-2005	C	MI	Suécia	APS e Comu	I	E	1995 - 1998	785	42,0	82,2
Saab-2006	C	MI	Líbano	APS e Comu	I	E RP	2004 - 2005	277	49,0	-
Onder-2005	C	MI	Itália	Hospital	I	PBD	1997 - 1998	5152	47,8	78,8 ± 8,4
Gallagher-2008	C	MI	Reino Unido	Hospital	I	RP	-	597	44,0	77,0 ± 7,0
Schuler-2008	C	MI	Austria	Hospital	I	RP	2007	543	40,0	83,0 ± 5,0
Lau-2005	C	MI	EUA	ILP	I	RP	1996	3.372	26,2	-
Farfel-2010	C	MI EAM	Brasil	DE	I	RP	2006 - 2007	214	57,0	70,0
Page Li-2006	C	MI EAM	EUA	Hospital	I	RP	2000 - 2001	389		-
Sakuma-2011 (2)	C	MI EAM	Japão	Hospital	I	RP	2004	2155	47,0	76,9 ± 7,6
Chrischilles-2009	C	MI EAM	EUA	APS e Comu	I	E	1999 - 2001	626	37,5	-
Fiss-2011	C	MI PRM	Alemanha	APS e Comu	I	E	2006 - 2008	744	26,9	80,5 ± 6,7
Laroche-2007	C	MI RAM	França	Hospital	I	RP	1994 - 1999	2018	30,6	85,2 ± 66
Widagdo-2011	C	MI RAM	Índia	Hospital	I	RP	2008 - 2009	814	60,6	-

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Bohnert-2011	C	OV	EUA	BD	AI	PBD	2003 - 2005	5567621		-
Song-2009	C	OV	Coréia do Sul	BD	SR	PBD	2001 - 2003	83378	52,0	-
Bjornaas-2009	C	OV	Noruega	DE	AI	ARP	1980 - 2000	946	49,0	-
Ambrosius-2012	C	OV	Holanda	DE	AI	ORP	2006 - 2008	274	37,2	34,4 ± 13,2
Jesslin-2010	C	OV	Índia	DE	SR	RP	2005 - 2008	1045		-
Liisanantti-2010	C	OV	Finlândia	Hospital	Ad	RP	1991 - 2006	309	46,0	14,0
Sangster-1981	C	OV	Reino Unido	Hospital	AI	RP	1970 - 1979	2204	31,0	-
Karpathios-1997	C	OV	Grécia	Hospital	C	E	1994 - 1995	659	59,5	-
Fiss-2010	C	PRM	Alemanha	APS e Comu	AI	E	2005 - 2007	78	25,6	73,9 ± 8,9
Nascimento-2009	C	PRM	Brasil	APS e Comu	AI	E	2001 - 2003	97	34,0	56,7 ± 13
Roth-2008 / 2010 / 2011	C	PRM	EUA	APS e Comu	I	ERP	2005 - 2007	200	24,0	77,0 ± 8,0
Duran-1999	C	PRM	Espanha	APS e Comu	SR	E	1997 - 1998	35		-
Gomez-2009	C	PRM	Espanha	APS e Comu	SR	ERP	2006	422	43,9	-
Roughead-2004	C	PRM	Alemanha	APS e Comu	SR	ERP	-	1000	38,0	74,0
LaFleur-2006	C	PRM	EUA	APS e Comu	SR	PBD	2003 - 2004	3706		53,5
Samartin-2012	C	PRM	Espanha	DE	AI	PBD	2010 - 2011	950	48,0	76,0 ± 14,0
Bednall-2003	C	PRM	Reino Unido	DE	AI	RP	1999	2636	45,0	-
Hastings-2007	C	PRM	EUA	DE	I	RP	2003	421	98,3	74,1 ± 6,1
Al-Olah-2008	C	PRM	Arábia Saudita	DE e Hosp	CA	RP	2006	557		-
Akwagyriam-1996	C	PRM	Reino Unido	DE e Hosp	SR	ERP	-	1459		-
Blix-2004 / Blix-2006 / Viktil-2007	C	PRM	Noruega	Hospital	AI	ORP	2002	827	41,4	70,8 ± 0,6
Fontana Raspanti-2003	C	PRM	Argentina	Hospital	C	E	2001	21	36,4	6,0
Easton-2004	C	PRM	Austrália	Hospital	C	RP	1998 - 1999	2933		-
Chan-2011	C	PRM	Taiwan	Hospital	I	EORP	2007	193	53,0	76,2 ± 6,2
Ganachari-2010	C	PRM	Índia	Hospital	SR	EORP	-	105	58,1	-
Singh-2011	C	PRM	Índia	Hospital	SR	ERP	2010	3560	60,0	50,0 ± 18,0
Gorgas Torner-2003	C	PRM	Espanha	Hospital	SR	ORP	2002	2606	37,7	-
Lampert-2008	C	PRM	Suíça	Hospital	SR	ORP	2005	1444		-
Zargarzadeh-2007	C	PRM	Irã	Hospital	SR	ORP	2002	1000	55,0	55,0 ± 19,0

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Bedouch-2009	C	PRM	França	Hospital	SR	RP	2001 - 2003	8152	43,1	72,6
Brulhart-2011	C	PRM	Suíça	ILP	I	RP	2007 - 2009	329	24,0	83,0 ± 8,0
Hutchison-1986	C	RAM	Canadá	APS e Comu	AI	E	1981 - 1982	1026	43,0	55,4 ± 16,0
Lacoste-Roussillon-2001	C	RAM	França	APS e Comu	AI	N O	1998	28530		56,2
Cirko-Begovic-1989	C	RAM	Ex-Iugoslávia	APS e Comu	C	E	1986	2296		-
Woods-1987	C	RAM	Reino Unido	APS e Comu	C	E	1984 - 1985	1590		-
Loza Cortina-1998	C	RAM	Espanha	APS e Comu	C	RP	1993 - 1998	98	47,0	4,0
Chrischilles-1992	C	RAM	EUA	APS e Comu	I	E	1984	3170	36,5	-
Martys-1979	C	RAM	Reino Unido	APS e Comu	SR	E	-	817		-
Letrilliart-2001	C	RAM	França	APS e Comu	SR	N RP	1997 - 1999	7540	49,0	69,0
Tran-1998	C	RAM	Canadá	APS e Comu	SR	O RP	1986 - 1996	2367	26,0	43,0 ± 17,0
Campbell-1977	C	RAM	EUA	APS e Comu	SR	RP	1970 - 1972	1119		-
Bannwarth-2003 / Queneau-2005 / 2007 / 2008	C	RAM	França	DE	AI	E O RP	1999 e 2003	1663	49,5	56,6 ± 22,4
Ramos Linares-2010	C	RAM	Espanha	DE	AI	E RP	2006	840	39,0	49,0
Wu-2012	C	RAM	Canadá	DE	I	RP	2003 - 2008	4541992		-
Moscoso-Velosa-2006	C	RAM	Colômbia	DE	SR	N RP	2005	46	23,0	34,0 ± 21,0
Juntti-Patinen-2006	C	RAM	Finlândia	DE	SR	RP	2001 - 2002	7113		-
Jonville-Bera-2002	C	RAM	França	DE e Hosp	C	O RP	1998	2107	60,4	6,34 ± 5,1
Farcas-2010	C	RAM	Romenia	Hospital	AI	E N RP	2009	1854	47,0	59,0
Sriram-2011	C	RAM	Índia	Hospital	AI	E N RP	2008 - 2009	3117	61,0	-
Lagnaoui-2000	C	RAM	França	Hospital	AI	E O RP	1996 - 1997	444	48,0	59,0
Pourseyed-2009	C	RAM	Irã	Hospital	AI	E O RP	2004	400	51,0	60,0 ± 17,0
Alexopoulou-2008	C	RAM	Grécia	Hospital	AI	E RP	2005	548	50,0	65,0
Joshua-2009	C	RAM	Índia	Hospital	AI	E RP	2005 - 2006	728	64,3	53,1 ± 15,7
Pfaffenbach-2002	C	RAM	Brasil	Hospital	AI	E RP	1997 e 1999	1073	52,7	-
Raut-2011	C	RAM	Índia	Hospital	AI	N	2010 - 2011	1221		-
Rostin-1987	C	RAM	França	Hospital	AI	N O RP	1985	2017	31,0	-
Davies-2006	C	RAM	Reino Unido	Hospital	AI	O RP	2005	125	51,2	-

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Davies-2009	C	RAM	Reino Unido	Hospital	AI	O RP	2005	3322		62,8
Dormann-2003	C	RAM	Alemanha	Hospital	AI	O RP	1999	711	85,0	54,0
Dormann-2004	C	RAM	Alemanha	Hospital	AI	O RP	-	630		57,0
Moore-1998	C	RAM	França	Hospital	AI	O RP	2003	329	65,0	57,0
Rajakannan-2012	C	RAM	Índia	Hospital	AI	O RP	2008	246	42,0	46,0 ± 16,0
Sanchez Munoz-Torrero-2010	C	RAM	Espanha	Hospital	AI	O RP	2009	405	52,0	68,0
Rottenkolber-2011	C	RAM	Alemanha	Hospital	AI	PBD	2006 - 2007	1834	42,0	71,0 ± 15,0
Camargo-2006	C	RAM	Brasil	Hospital	AI	RP	2001	333	45,0	52,0 ± 18,0
Davies-2010	C	RAM	Reino Unido	Hospital	AI	RP	2006	955	47,4	62,0
Fattinger-2000	C	RAM	Suíça	Hospital	AI	RP	1996 - 1998	3624	59,4	61,0
Green-2000	C	RAM	Reino Unido	Hospital	AI	RP	-	200	53,5	58,3 ± 15,8
Tegeder-1999	C	RAM	Alemanha	Hospital	AI	RP	1996 - 1997	98	81,0	52,0
Tumwikirize-2011	C	RAM	Suécia	Hospital	AI	RP	2005	728	44,0	36,0 ± 17,0
Oshikoya-2007	C	RAM	Nigéria	Hospital	C	E N O RP	2004 - 2006	3821	58,0	6,2
Oshikoya-2011	C	RAM	Nigéria	Hospital	C	E N O RP	2006 - 2007	2004	61,0	9,0 ± 3,0
Gallagher-2011	C	RAM	Reino Unido	Hospital	C	E N RP	2008	847		-
Santos-2006	C	RAM	Brasil	Hospital	C	E O RP	2001	265	43,8	3,8 ± 4,0
Le-2006	C	RAM	EUA	Hospital	C	N RP	1995 - 2004	1009	51,0	6,8 ± 6,0
Temple-2004	C	RAM	EUA	Hospital	C	N RP	1994 - 1999	65864	-	10,0
Weiss-2002	C	RAM	Alemanha	Hospital	C	N RP	-	214	-	9,0
Martinez-Mir-1999	C	RAM	Espanha	Hospital	C	O RP	1992 - 1993	490	49,0	0,7 ± 0,53
Santos-2009	C	RAM	Brasil	Hospital	C	RP	2005 - 2006	3726	53,0	6,4
Oehme-2012	C	RAM	Alemanha	Hospital	C	RP	1999 - 2008	520	66,0	-
Rashed-2011	C	RAM	Reino Unido, Alemanha, Austrália, China e Malásia	Hospital	C	RP	2008 - 2009	1253	55,0	2,0
Passareli-2005 / 2007	C	RAM	Brasil	Hospital	I	E O RP	2002 - 2004	186	44,1	73,6 ± 9,1
Alcalde Tirado-2001	C	RAM	Espanha	Hospital	I	N RP	1998 - 1999	610		-

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Conforti-2012	C	RAM	Itália	Hospital	I	O RP	2009	1023	49,2	81,9
Egger-2003	C	RAM	Alemanha	Hospital	I	O RP	2001 - 2002	163	25,7	79,8 ± 7,1
Olivier-2009	C	RAM	França	Hospital	I	O RP	2002 - 2003	789	43,0	80,0 ± 8,0
Vilà-2003	C	RAM	Espanha	Hospital	I	O RP	2000	865	41,0	79,0 ± 8,0
Onder-2002 (2)	C	RAM	Itália	Hospital	I	PBD	1988, 1991, 1993, 1995 e 1997	22778	45,0	70,0 ± 16,0
Onder-2010	C	RAM	Itália	Hospital	I	PBD	1988, 1991, 1993, 1995, 1997 e 1998	5936		78,0 ± 7,0
Arai-2005	C	RAM	Japão	Hospital	I	RP	2000 - 2002	1289	54,0	72,5 ± 14
Zhang-2007 / 2009	C	RAM	Austrália	Hospital	I	RP	1980 - 2003	37296	44,0	-
Juntti-Patinen-2002	C	RAM	Finlândia	Hospital	SR	A RP	2000	1511	51,4	65,0
Ramesh-2003	C	RAM	Índia	Hospital	SR	E N O RP	2001 - 2002	3717	59,0	-
Jose-2006	C	RAM	Índia	Hospital	SR	E N RP	2004 - 2005	258119		-
Alsbou-2010	C	RAM	Jordânia	Hospital	SR	E O RP	2008	200		-
Gholami-1999	C	RAM	Índia	Hospital	SR	E O RP	1996	370		-
Gray-1973	C	RAM	EUA	Hospital	SR	E O RP	1971 - 1972	170	45,2	-
Tribino-2006	C	RAM	Colômbia	Hospital	SR	E RP	2003 - 2004	836	54,0	59,0 ± 1,0
Chan-2008	C	RAM	Taiwan	Hospital	SR	N O	2002 - 2004	142295	54,0	-
Ogilvie-1967	C	RAM	Canadá	Hospital	SR	N O RP	1965 - 1966	731		57,0 ± 23,0
Gony-2010	C	RAM	França	Hospital	SR	N RP	2005 - 2008	1218673		-
Ducharme-2007	C	RAM	EUA	Hospital	SR	O	-	475		-
Van der Hoft-2006	C	RAM	EUA	Hospital	SR	PBD	2001	668714	46,6	48,4
Van der Hoft-2008	C	RAM	EUA	Hospital	SR	PBD	2003	3515	49,0	38,4 ± 22,6
Zoppi-2000	C	RAM	Suíça	Hospital	SR	PBD	1974 - 1993	48005		68,0
Gor-2008	C	RAM	Índia	Hospital	SR	RP	2000 - 2001	600		-
Wohrl-2006	C	RAM	Austria	Hospital	SR	RP	2003 - 2004	291	24,4	44,9 ± 16
Wu-2003	C	RAM	Jamaica	Hospital	SR	RP	1997 - 1998	191	44,0	-
Jovic-2010	C	RAM	Servia	Hosp e Amb	AI	N	2006	8221		-

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Palanisamy-2009	C	RAM	Índia	Hosp e Amb	SR	E N O RP	-	96	59,0	-
Cooper-1996	C	RAM	EUA	ILP	I	O RP	-	332	17,8	80,57 ± 9,1
Nguye-2006	C	RAM	EUA	ILP	I	RP	1998 - 1999	335	30,0	72,0
Farina-1987	C	RAM	Itália	UTI	AI	RP	-	4537		-
Gill-1995	C	RAM	Reino Unido	UTI	C	O RP	-	899		-
Park-2012	C	RAM	Coréia do Sul	UTI	SR	RP	2008 - 2009	346	60,0	60,0 ± 15,0
Rivkin-2007	C	RAM	EUA	UTI	SR	RP	2004 - 2005	281		-
Wester-2008 / Jonsson-2010	C	RAM OV	Suécia	APS e Comu	SR	RP	2001	1574	52,0	82,0
Scwake-2009	C	RAM OV	Alemanha	UTI	AI	RP	2003	1554	49,0	48,0
Boockvar-2004	C	RD EAM	EUA	ILP Hospital	I	RP	-	87	43,0	78,0 ± 12,6
García-Martín-1997	CC	EA	Espanha	Hospital	AI	RP	1990 - 1991	1048	60,1	-
Marbella-2011	CC	EA	EUA	Hospital	AI	RP	2003 - 2004	536	49,7	54,2
Petersen-1994	CC	EA	EUA	Hospital	SR	N RP	1990 - 1991	3146	50,0	59,3 ± 16,2
Kaushal-2007 (2)	CC	EA	EUA	UTI	AI	N RP	2002 - 2003	483	54,0	64,5
Hafner-2002	CC	EAM	EUA	DE	SR	RP	1997	434	44,0	41,0
Tundia-2011	CC	EAM	EUA	Hospital	C	PBD	2006	7558812	46,8	4,6 ± 0,04
Johnston-2006	CC	EAM	EUA	Hospital	SR	N RP	2000 - 2002	60206	48,0	35,0 ± 26,0
Senst-2001	CC	EAM	EUA	Hospital	SR	N RP	1998	3187		-
Classen-1997	CC	EAM	EUA	Hospital	SR	PBD	1990 - 1993	21777		46,0
Evans-1994	CC	EAM	EUA	Hospital	SR	PBD	1990 - 1992	11328	32,6	51,3
Rottenkolber-2012	CC	EAM	Alemanha	Hospital	SR	RP	2008	258	51,6	56,6 ± 23,6
Kane-Gill-2012	CC	EAM	EUA	UTI	AI	PBD	1998 - 2006	1101	54,0	59,4 ± 17,5
Pinilla-2006	CC	EM	Espanha	Hospital	AI	N RP	2001	126		-
Beckett-2012	CC	EM	EUA	Hospital	SR	PBD	2009 - 2010	340	51,0	-
Janchawee-2005	CC	IM	Tailândia	APS e Comu	SR	RP	2000	260		40,0
Ramos-2010	CC	OV	Brasil	BD	C	PBD	2005 - 2006	50	52,0	2,6 ± 0,1
Ahmed-2011	CC	OV	Paquistão	DE	C	E	2008 - 2009	480	58,0	-
Petridou-1996	CC	OV	Grécia	DE	C	E	1995	300	65,0	-
Schirm-2004	CC	RAM	Holanda	BD	C	PBD	1995 – 2001	57139		7,4 ± 5,3

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Ruiz-2008	CC	RAM	Espanha	Hospital	AI	E RP	2001	258	56,2	-
Field-2004(2)	CCC	EAM	Reino Unido	APS e Comu	I	N RP	1999 - 2000	2598	41,0	76,0
Bates-1997 / 1999	CCC	EAM	EUA	Hospital	AI	RP	1993	4108	51,3	56,9 ± 18,8
Field-2001	CCC	EAM	EUA	ILP	I	N RP	1997	820	25,0	84,0 ± 9,0
Gurwitz-2005	CCC	EAM	Canadá	ILP	I	RP	2000 - 2001	1247	26,5	86,0 ± 8,0
Gunnarsdottir-2010	CCC	OV	Islândia	DE	SR	PBD	1995 - 2001	19259	52,0	42,0
Leendertse-2008	CCC	PRM	Holanda	Hospital	AI	RP	2005 - 2006	664	51,0	68,0
Suh-2000	CCC	RAM	EUA	Hospital	SR	N RP	1998	3219	57,0	59,0 ± 20,0
Mulroy-1973	T	EA	Reino Unido	APS e Comu	SR	RP	1971	6200		-
Ackroyd-Stolarz-2010	T	EA	Canadá	DE	AI	RP	2007-2008	142433	47,8	-
Wang-2008	T	EA	EUA	DE	SR	RP	2003 - 2004	326	40,0	-
Kessomboon-2005	T	EA	Tailândia	Hospital	AI	RP		279	53,8	-
Naessens-2010	T	EA	EUA	Hospital	AI	RP	2004 - 2008	1138		-
Matlow-2012	T	EA	Canadá	Hospital	C	RP	2008 - 2009	3669		-
Gea-Velazquez-2010	T	EA	Espanha	Hospital	I	RP	2004	2386	54,9	71,4 ± 15,0
Weingart-2000	T	EA	EUA	Hospital	SR	E	1997	84		-
Bezerra-2009	T	EA	Brasil	Hospital	SR	N	2006 - 2008	100		-
De Paiva-2010	T	EA	Brasil	Hospital	SR	N	2004 - 2006	826		-
			Argentina, Colômbia, Costa Rica, México e Peru							
Aranaz-Andres-2011	T	EA	México e Peru	Hospital	SR	O RP	2007	11379	47,5	-
Milch-2006	T	EA	EUA	Hospital	SR	PBD	2001 - 2003	92547		-
Asavaroengchai-2009	T	EA	Tailândia	Hospital	SR	RP	2008	576	38,4	-
			Egito, Jordânia, Quênia, Marrocos, Tunísia, Sudão, África do Sul e no Lêmen							
Wilson-2012	T	EA	Lêmen	Hospital	SR	RP	2005	15548		-

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Rupawala-2009	T	EA	Índia	Amb e Hosp	I	N RP	2005 - 2006	994	49,7	30,9 ± 18,7
Darchy-1999	T	EA	França	UTI	AI	RP	1994	623		69,4 ± 17
Resar-2006	T	EA	EUA	UTI	AI	RP	2001 - 2004	12074		-
Agarwal-2010	T	EA	EUA	UTI	C	RP	2005	734	58,0	6,3
Lehmann-2005	T	EA	EUA	UTI	SR	RP	1997	5727		-
Sarkar-2011	T	EAM	EUA	APS e Comu	AI	PBD	2005 - 2007	13500000	36,2	-
Oladimej-2008	T	EAM	EUA	APS e Comu	I	E	2005	1220	45,1	72,9 ± 6,0
Alminana-2008	T	EAM	Espanha	APS e Comu	I	RP	1990-2004	2044	31,0	-
Smith-2011	T	EAM	EUA	APS e Comu	SR	E	2009 - 2010	88	29,0	51,0
Gandhi-2010	T	EAM	EUA	APS e Comu	SR	RP	2001	68013	30,4	47,5
Bourgeois-2009	T	EAM	EUA	BD	C	PBD	1995 - 2005	695		-
Ackroyd-Stolarz-2011	T	EAM	Canadá	BD	CA	PBD	2007-2008	4697	54,7	-
Cobaugh-2006	T	EAM	EUA	BD	I	PBD	1993 - 2002	64583		-
Bourgeois-2010	T	EAM	EUA	BD	SR	PBD	1995 - 2005	4369		-
Jylha-2011	T	EAM	EUA	BD	SR	PBD	2001 - 2007	57	44,0	-
Moore-2007	T	EAM	EUA	BD	SR	PBD	1998 - 2005	467809	45,5	-
Rothschild-2002	T	EAM	EUA	BD	SR	PBD	1990 - 1999	2040	54,5	44,8
Shin-2009	T	EAM	Coréia do Sul	BD	SR	PBD	2007	1418	44,8	-
Roulet-2012	T	EAM	França	DE	AI	E RP	2007 - 2008	423	50,3	62,4 ± 22,2
Manias-2009	T	EAM	Austrália	DE	AI	RP	2006 - 2007	210	54,7	51,9
Sikdar-2010 (2)	T	EAM	Canadá	DE	AI	RP	2005	1458	40,4	64,8 ± 16,6
Cohen-2008	T	EAM	EUA	DE	C	PBD	2004 - 2005	6681	50,6	-
Setlik-2010	T	EAM	EUA	DE	C	PBD	2001 - 2003	178513		-
Sikdar-2010	T	EAM	Canadá	DE	C	RP	2006 - 2007	2575	43,0	6,5 ± 5,6
Ocampo-2008	T	EAM	Colômbia	DE	I	E RP	2004	400	47,7	72,8 ± 8,2
Budnitz-2007	T	EAM	EUA	DE	I	PBD	2004 - 2005	4492	30,1	-
Budnitz-2011	T	EAM	EUA	DE	I	PBD	2007 - 2009	12666	40,9	-
Tipping-2006	T	EAM	África do Sul	DE	I	RP	2005	517	41,0	74,0
Aparasu-1998	T	EAM	EUA	DE	SR	PBD	1992	12391	35,9	-
Budnitz-2005	T	EAM	EUA	DE	SR	PBD	2002	90810	36,1	-

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Budnitz-2006	T	EAM	EUA	DE	SR	PBD	2004 - 2005	21298	54,1	-
Koneri-2008	T	EAM	Índia	Hospital	AI	E RP	2007	2340	52,0	-
Einbinder-2001	T	EAM	EUA	Hospital	AI	PBD	1996 - 1999	65769		-
Zapatero Gaviria-2010	T	EAM	Espanha	Hospital	AI	PBD	2005 - 2007	1567659	53,4	70,8 ± 17,2
Bartlett-2008	T	EAM	Canadá	Hospital	AI	RP	2000 - 2001	2355	50,9	-
Edwards-2007	T	EAM	EUA	Hospital	AI	RP	2002 - 2004	62064		-
Rozenfeld-2007	T	EAM	Brasil	Hospital	AI	RP	1999 - 2002	1898676	64,5	38,0 ± 15,3
Rozenfeld-2009	T	EAM	Brasil	Hospital	AI	RP	2007	32	40,0	54,0
Takata-2008	T	EAM	EUA	Hospital	C	RP	2002	960		5,9
Cecile-2009	T	EAM	França	Hospital	I	E RP	2003 - 2004	823	39,6	82,0 ± 8,0
Chan-2001	T	EAM	Austrália	Hospital	I	RP	1998	219	45,0	81,8 ± 1,0
Hallas-1992	T	EAM	Dinamarca	Hospital	SR	E RP	1988 - 1989	1999	48,6	66,0
Briant-2004	T	EAM	Nova Zelândia	Hospital	SR	RP	1998	6579		51,5
Dequito-2011	T	EAM	Holanda	Hospital	SR	RP	2006 - 2008	603		-
Rozich-2003	T	EAM	EUA	Hospital	SR	RP	1999	2837		-
Silva-2011	T	EAM	Brasil	Hospital	SR	RP	2002 - 2007	242		-
Benkirane-2009	T	EAM	Marrocos	Amb e Hosp	SR	RP	2004	1390	60,4	44,3 ± 15,0
Reis-2011 (1) / (2)	T	EAM	Brasil	UTI	AI	RP	2007	299		-
Seynaeve-2011	T	EAM	Bélgica	UTI	AI	RP	2008 - 2009	79	39,0	65,3 ± 12,8
Tzimenatos-2009	T	EM	EUA	BD	C	RP	2000 - 2004	238		-
Hayes-2009	T	EM	EUA	BD	I	PBD	2002 - 2006	140786	30,8	-
Phillips-2001	T	EM	EUA	BD	SR	PBD	1993 - 1998	354	46,7	-
Santelli-2003	T	EM	EUA	BD	SR	PBD	1999 - 2001	154816		-
Santelli-2009	T	EM	EUA	BD	SR	PBD	2001 - 2005	90001		-
Shah-2009	T	EM	EUA	BD	SR	PBD	2000 - 2005	1191038		-
Taravilla-Cerdan-2011	T	EM	Espanha	BD	SR	PBD	2008 - 2009	5470		-
Cuong-2011	T	EM	EUA	DE	SR	PBD	2000 - 2004	13932		-
Rothschild-2010	T	EM	EUA	DE	SR	RP	2004	6471	38,1	54,9 ± 20,6
Dibbi-2006	T	EM	Arábia Saudita	Hospital	AI	RP	2000 - 2002	10000		-
Picone-2008	T	EM	EUA	Hospital	I	PBD	1998 - 2001	10187	47,4	73,7

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Menendez-2012	T	EM	Espanha	Hospital	SR	N	2004 - 2006 - 2007 - 2009	1553		-
Lipshutz-2008	T	EM	EUA	Hospital	SR	PBD	2000 - 2005	842		-
Jornet Montana-2004	T	EM	Espanha	Hospital	SR	RP	2002	400		-
Crespin-2010	T	EM	EUA	ILP	SR	PBD	2006 - 2008	15037	30,4	-
Desai-2011	T	EM	EUA	ILP	SR	PBD	2007 - 2009	27759	31,5	-
Raju-1989	T	EM	EUA	UTI	C	N RP	1985 - 1988	2147		-
Alj-2007	T	EM EAM	Marrocos	BD	SR	PBD	2003 - 2006	1300	47,2	24,2 ± 20,2
Cruciol-Souza-2006	T	IM	Brasil	Hospital	SR	RP	2004	1785	61,0	52,7 ± 19
Hohl-2001	T	IM EAM	Canadá	DE	I	RP	1998	282	49,3	78,6 ± 8
Leone-2010	T	IM RAM	Itália	BD	SR	PBD	1990 - 2007	45315	58,0	-
Skvrce-2011	T	IM RAM	Croácia	BD	SR	PBD	2005 - 2008	2076	39,8	56,5
Hamilton-2011	T	MI EAM	Reino Unido	Hospital	I	RP		600	40,2	-
Varallo-2011	T	MI RAM	Brasil	Hospital	I	E RP	2008	308		-
Malhotra-2001	T	NA RAM	Índia	DE	I	E	2000	578	52,9	72,5
Carson-2008	T	OV	EUA	APS e Comu	AI	A	1997 - 2007	24	25,0	37,0
Ugwu-2012	T	OV	Nigéria	APS e Comu	C	RP	2000 - 2009	156		-
Vilke-2011	T	OV	EUA	APS e Comu	C	RP	2000 - 2007	40000		-
Wysowski-2007	T	OV	EUA	APS e Comu	SR	A	1999, 2001 e 2003	59785		-
Zhou-2011	T	OV	China	APS e Comu	SR	A	1999 - 2008	2416		-
Margonato-2008	T	OV	Brasil	APS e Comu	SR	E	2004	72	54,2	-
Wehrle-1960	T	OV	EUA	APS e Comu	SR	E		1069	49,5	-
Gwini-2011	T	OV	Reino Unido	APS e Comu	SR	RP	2007	22728	40,7	34,6
Piercefield-2010	T	OV	EUA	APS e Comu	SR	RP	1994 - 2006	2112		-
Bochner-2006	T	OV	Brasil	BD	Ad	PBD	1999 - 2001	218692	50,2	-
Shepherd-1998	T	OV	EUA	BD	Ad	PBD	1979 - 2004	7936	63,4	-
Hall-2008	T	OV	EUA	BD	AI	PBD	2006	295	67,1	39,0
Hempstead-2006	T	OV	EUA	BD	AI	PBD	2003	679	73,9	-
Bier-2010	T	OV	EUA	BD	C	PBD	2004 - 2006	386	53,0	15,0

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Bond-2012	T	OV	EUA	BD	C	PBD	2001 - 2008	453559	55,2	1,8
Coco-2005	T	OV	EUA	BD	C	PBD	2002 - 2003	358		$0,33 \pm 0,17$
Crouch-2009	T	OV	EUA	BD	C	PBD	2000 - 2004	6035775	54,7	-
Matos-2002	T	OV	Brasil	BD	C	PBD	1997 - 1998	39395		-
Matos-2008	T	OV	Brasil	BD	C	PBD	2005 - 2006	296	56,0	-
Naso-2008	T	OV	EUA	BD	C	PBD	1998 - 2002	730	59,0	-
Polivka-2010	T	OV	EUA	BD	C	PBD	2001 - 2005	2494	54,0	-
Ramos-2005	T	OV	Brasil	BD	C	PBD	2003 - 2003	593	53,3	-
Yang-1997	T	OV	Taiwan	BD	C	PBD	1985 - 2003	5812	41,0	-
Cassidy-2008	T	OV	Reino Unido	BD	I	PBD	2001 - 2003	575	63,0	-
Crouch-2004	T	OV	EUA	BD	I	PBD	1993 - 1997	298713	34,1	64,7
Skarupski-2004	T	OV	EUA	BD	I	PBD	1998 - 1999	6636	37,3	$64,6 \pm 11,5$
Appellaniz-2005	T	OV	Espanha	BD	SR	PBD	1986-2001	4222156	76,0	-
Bertasso-Borges-2010	T	OV	Brasil	BD	SR	PBD	2008	502	36,7	-
Bortoleto-1999	T	OV	Brasil	BD	SR	PBD	1993 - 1998	57748	53,4	-
Chien-2011	T	OV	Taiwan	BD	SR	PBD	1999 - 2008	230281	53,3	-
Donaldson-2006	T	OV	EUA	BD	SR	PBD	2002	212	59,0	-
Gandolfi-2006	T	OV	Brasil	BD	SR	PBD	1998	6673	41,0	-
González Valiente-2000	T	OV	Cuba	BD	SR	PBD	1995 - 1996	314	27,1	-
Graham-2008	T	OV	EUA	BD	SR	PBD	2002	100	78,6	43,4
Hoppe-Roberts-2000	T	OV	EUA	BD	SR	PBD	1994	17293		-
Lai-2006	T	OV	EUA	BD	SR	PBD	2006	2424180		-
Margonato-2009	T	OV	Brasil	BD	SR	PBD	2003 - 2004	546	30,6	-
Mota-2012	T	OV	Brasil	BD	SR	PBD	1996 - 2005	9588501	53,9	-
Naun-2011	T	OV	EUA	BD	SR	PBD	1998 - 2005	182868		-
Repetto-1997	T	OV	Espanha	BD	SR	PBD	1993 - 1994	574	54,0	-
Shah-2012	T	OV	EUA	BD	SR	PBD	2005 - 2009	1812	69,0	-
Akbaba-2007	T	OV	Turquia	DE	AI	RP	2004	20817		-
Avsarogullari-2012	T	OV	Turquia	DE	AI	RP	2007 - 2009	98909	35,0	$31,0 \pm 14,0$
Fernández-2003	T	OV	Espanha	DE	AI	RP	1993 - 1996	1192	61,4	$32,3 \pm 13,0$

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Liu-1997	T	OV	China	DE	AI	RP	1994 - 1995	698		-
Sinno-2009	T	OV	Libano	DE	C	E	2007	110	33,0	-
Franklin-2008	T	OV	EUA	DE	C	PBD	2004	3145		-
Yip-2011	T	OV	China	DE	C	PBD	2005 - 2008	1002		-
Al-Shehri-2004	T	OV	Arábia Saudita	DE	C	RP	2000 - 2003	114		-
Alcântara-2003	T	OV	Brasil	DE	C	RP	1997	203	54,6	-
Andiran-2004	T	OV	Turquia	DE	C	RP	1995-2000	489	44,4	6,0 ± 5,0
Burt-2006	T	OV	EUA	DE	C	RP	2001 - 2003	53517		-
Fernández-2002	T	OV	Espanha	DE	C	RP	1993 - 1996	193	54,4	5,6 ± 5,0
Lin-2011	T	OV	China	DE	C	RP	2001 - 2006	140	50,7	9,0 ± 6,7
Martins-2006	T	OV	Brasil	DE	C	RP	2001	8854		-
Oprescu-2012	T	OV	Romênia	DE	C	RP	1999 - 2003	1173	52,2	-
Schillie-2009	T	OV	EUA	DE	C	RP	2004 - 2005	3034	56,4	-
Karbakhsh-2008	T	OV	Irã	DE	I	E RP	2003	299	70,9	67,7 ± 6,6
Kristinsson-2008	T	OV	Islândia	DE	SR	E	2001 - 2002	1121		
Sawalha-2010	T	OV	Palestina	DE	SR	E RP	2008	44933	59,2	21,8 ± 18,1
Caballero Valles-2008	T	OV	Espanha	DE	SR	RP	2004	186168	50,0	-
Guloglu-2005	T	OV	Turquia	DE	SR	RP	2000	170	25,9	23,3 ± 6,0
Hanssens-2001	T	OV	Emirados Árabes Unidos	DE	SR	RP	1996 - 1999	204	52,0	-
MacNamara-1996	T	OV	Reino Unido	DE	SR	RP		19139	44,2	-
Mert-2006	T	OV	Turquia	DE	SR	RP	2002 - 2004	20108	44,1	-
Xiang-2012	T	OV	EUA	DE	SR	RP	2007	153219	43,3	-
McNicholl-1992	T	OV	Reino Unido	Hospital	AI	E		66		-
Desalew-2011	T	OV	Etiópia	Hospital	AI	RP	2007 - 2008	116	35,4	21,0 ± 7,0
Hovda-2008	T	OV	Noruega	Hospital	AI	RP	2003 - 2004	3775	46,0	36,0
Patel-2008 (2)	T	OV	Paquistão	Hospital	AI	RP	2002 - 2006	324		36,2 ± 17,0
Sorodoc-2011	T	OV	Romênia	Hospital	AI	RP	2003 - 2009	2852	33,5	-
Bataineh-2007	T	OV	Arábia Saudita	Hospital	C	E RP	2003 - 2005	134	57,5	-
Gauvin-2001	T	OV	EUA	Hospital	C	PBD	1987 - 1997	7322	35,0	-

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
O'Connor-2005	T	OV	Austrália	Hospital	C	PBD	1996 - 1997	275	56,0	-
Basu-2005	T	OV	Índia	Hospital	C	RP	1999 - 2002	11793	75,0	-
Buffoni-1981	T	OV	Itália	Hospital	C	RP	1969 - 1978	42347	55,4	-
Chowdhury-2008	T	OV	Índia	Hospital	C	RP	1999 - 2001	1056	58,0	2,7 ± 2,0
Ferguson-1992	T	OV	Reino Unido	Hospital	C	RP	1975 - 1986	6152		-
Groom-2006	T	OV	Reino Unido	Hospital	C	RP	1995 - 1997	8159	57,0	-
Gupta-1998	T	OV	Índia	Hospital	C	RP		995	67,0	3,9 ± 4,0
Khare-1990	T	OV	Índia	Hospital	C	RP	1986 - 1987	2101	63,2	-
Koliou-2010	T	OV	Chipre	Hospital	C	RP	2005 - 2008	7788	53,0	3,1
Koueta-2009	T	OV	Burkina Faso	Hospital	C	RP	2005 - 2006	9390	54,5	3,0
Lewis-1989	T	OV	África do Sul	Hospital	C	RP	1984	251	51,7	-
Lifshitz-2000	T	OV	Israel	Hospital	C	RP	1994 - 1998	1143		-
Martin-2002	T	OV	Antígua e Barbuda	Hospital	C	RP	1989 - 1999	255		-
Olguin-2011	T	OV	México	Hospital	C	RP	1995 - 2005	139	55,0	-
Pawlowicz-2012	T	OV	Polônia	Hospital	C	RP	2006 - 2010	2176		12,9 ± 5,0
Pearn-1984	T	OV	Austrália	Hospital	C	RP	1977 - 1981	2098	58,0	-
Tsalkidis-2010	T	OV	Grécia	Hospital	C	RP	2005 - 2009	8562	49,2	-
Kirke-2009	T	OV	Reino Unido	Hospital	SR	N	2006 - 2007	6.179		-
Ab Rahman-2002	T	OV	Malásia	Hospital	SR	RP	1987-1995	234500		-
Giunta-1981 (2)	T	OV	Itália	Hospital	SR	RP	1978	436		-
Moreira-2010	T	OV	Brasil	Hospital	SR	RP	2001 - 2004	50	68,0	-
Tagwireyi-2002	T	OV	Zimbábue	Hospital	SR	RP	1998 - 1999	2764		19,1 ± 13,6
Rajka-2007	T	OV	Noruega	Amb e Hosp	C	RP	2003 - 2005	173	60,0	-
Sut-2008	T	OV	Turquia	UTI	AI	RP	2002 - 2006	1525	50,0	30,7 ± 15,1
Lessa-2008	T	OV EAM	Brasil	Hospital	C	RP	2003 - 2005	1063		-
Westerlund-2008	T	PRM	Suécia	APS e Comu	Ad	E	2005 - 2006	245	43,7	17,0
Hutchison-2006	T	PRM	EUA	APS e Comu	I	E	2003 - 2004	52	31,0	75,8 ± 6,2
Elliott-2011	T	PRM	Austrália	APS e Comu	I	E RP	2007 - 2008	46	26,0	82,0
Castelino-2011	T	PRM	Austrália	APS e Comu	I	RP	2006 - 2008	224	47,0	74,6 ± 8,0

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Lewinski-2010	T	PRM	Alemanha	APS e Comu	SR	E	2007	3040	41,4	50,4
Doucette-2005	T	PRM	EUA	APS e Comu	SR	RP	2000 - 2002	150	26,0	54,4 ± 19,0
Hammerlein-2007	T	PRM	Alemanha	APS e Comu	SR	RP	2005	10427	38,5	54,4
Stafford-2009	T	PRM	Austrália	BD	SR	PBD	1998 - 2005	234	41,0	78,1 ± 11,1
Dall'Agnol-2004	T	PRM	Brasil	DE	AI	E	2003	48	37,5	-
Easton Carter-2003	T	PRM	Austrália	DE	C	RP		8601	56,8	4,1 ± 4,0
Andreazza-2011	T	PRM	Brasil	DE	SR	E	-	335	34,3	44,9 ± 19,2
Baena Parejo-2005 / Baena-2006	T	PRM	Espanha	DE	SR	E	2000 - 2001	2261	50,4	41,9 ± 0,4
Cubero-Caballero-2006	T	PRM	Espanha	DE	SR	E	-	125	49,0	63,0
Medeiros Neto-2005	T	PRM	Brasil	DE	SR	E	2003	55	36,4	48,6 ± 21,1
Smith-1997	T	PRM	EUA	DE	SR	E	1993	5757		-
Tafreshi-1999	T	PRM	EUA	DE	SR	E	1996	253	43,0	51,7
Samoy-2006	T	PRM	Canadá	Hospital	AI	RP	2005	565	49,4	69,3 ± 18,8
Somers-2010	T	PRM	Bélgica	Hospital	I	E RP	2002 - 2003	110	62,7	83,2 ± 82,7
Rogers-2009	T	PRM	Reino Unido	Hospital	I	RP		409	31,1	-
Dicker-1991	T	PRM	EUA	Hospital	C	PBD	1979 - 1987	45232		-
Ghose-1980	T	PRM	Reino Unido	Hospital	SR	RP	1979	171		56,8 ± 23,0
Koh-2003 / Koh-2005	T	PRM	Cingapura	Hospital	SR	RP	2000	347	57,0	66,0 ± 18,0
Stanton-1994	T	PRM	Austrália	Hospital	SR	RP	1993	691	50,8	67,0
Kaur-2012	T	PRM	Austrália	ILP	I	RP	2008 - 2009	296	30,8	82,0 ± 11,1
Nishtala-2011	T	PRM	Austrália	ILP	I	RP	2008	500	25,0	84,0 ± 9,0
Alonso Carbonell-2009	T	RAM	Cuba	APS e Comu	AI	E	2007	1055	47,4	-
Isacson-2008	T	RAM	Suécia	APS e Comu	AI	E	2004 - 2005	4875		-
Carvalho-2008	T	RAM	Brasil	APS e Comu	C	E	2007	413	53,0	3,7 ± 1,0
Knopf-2010	T	RAM	Alemanha	APS e Comu	C	E	2003 - 2006	17450	50,9	-
Ufer-2004	T	RAM	Suécia	APS e Comu	C	PBD	2000	112	56,3	-
Veehof-1999	T	RAM	Holanda	APS e Comu	I	PBD	1994 - 1995	2185	40,0	-
Martínez Querol-2005	T	RAM	Cuba	APS e Comu	I	RP	2003	118	35,0	-

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Agouzal-2009	T	RAM	Emirados Árabes Unidos	APS e Comu	SR	N RP	-	644	38,5	44,7 ± 18,0
Gonzalez-Rubio-2011	T	RAM	Espanha	APS e Comu	SR	PBD	2005	126838		-
Zhan-2005	T	RAM	EUA	APS e Comu	SR	RP	1995 - 2001	4311	33,7	-
Jha-2012	T	RAM	Nepal	BD	AI	PBD	2008 - 2011	113		-
Aagaard-2010	T	RAM	Dinamarca	BD	C	PBD	1997-2007	4500	49,0	-
Arencibia-2010	T	RAM	Cuba	BD	C	PBD	2008	195504		-
Carleton-2007	T	RAM	Canadá	BD	C	PBD	1998 - 2002	1193		-
Clarkson-2002	T	RAM	Reino Unido	BD	C	PBD	1994 - 2000	390		5,0
Kimland-2005	T	RAM	Suécia	BD	C	PBD	1987 - 2001	5771	54,7	-
Santos Muñoz-2011	T	RAM	Chile	BD	I	PBD	2005 - 2009	521		-
Aagaard-2009(2)	T	RAM	Dinamarca	BD	SR	PBD	2004-2006	15531		-
Ermias-2011	T	RAM	Etiópia	BD	SR	PBD	2002 - 2007	249		-
Jiménez-López-2006	T	RAM	Cuba	BD	SR	PBD	1990 - 2005	89540	35,6	-
Jonville-Bera-2009	T	RAM	França	BD	SR	PBD	2002 - 2003	360	46,4	46,6 ± 11,9
Leone-2008	T	RAM	Itália	BD	SR	PBD	2001 - 2006	38507	43,0	-
Macedo-2011	T	RAM	Portugal	BD	SR	PBD	2001 - 2009	1482	30,9	55,0
Montastruc-2002	T	RAM	França	BD	SR	PBD	1998	2431630	46,9	-
Thiessard-2005	T	RAM	França	BD	SR	PBD	1986 - 2001	197580		-
Ulfvarson-2007	T	RAM	Suécia	BD	SR	PBD	1995 - 2004	7775		-
Vassilev-2009	T	RAM	EUA	BD	SR	PBD	2000 - 2007	454520	34,7	-
Wallerstedt-2011	T	RAM	Suécia	BD	SR	PBD	2006 - 2007	1657		-
Wester-2007	T	RAM	Suécia	BD	SR	PBD	1995 - 2004	990		-
Wolf-2006	T	RAM	EUA	BD	SR	PBD	1999 - 2003	1305		-
Moral-2010	T	RAM	Espanha	DE	AI	E	2008	290	33,9	75,0 ± 12,3
Laroche-2008	T	RAM	França	DE	AI	PBD	2003 - 2004	253	44,0	-
Patel-2007 (2)	T	RAM	Índia	DE	AI	PBD	2005	6899		-
Lieber-2012	T	RAM	Brasil	DE	C	RP	2006	2409	51,8	-
Ventura-2010	T	RAM	Itália	DE	SR	E	2005 - 2008	56031		-

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Calderón-Ospina-2008 / Calderón-2009	T	RAM	Colômbia	DE	SR	E RP	2004	1395	37,1	-
Wasserfallen-2001	T	RAM	Suécia	DE	SR	RP	1994	4840	47,0	61,4
Mastroianni-2009	T	RAM	Brasil	Hospital	AI	E	2006	266	37,5	-
Becerril-Angeles-2011	T	RAM	México	Hospital	AI	E RP	2004	328		-
Menéndez-Conde-2011	T	RAM	Espanha	Hospital	AI	E RP		252	59,5	68,2 ± 16,1
Mjorndal-2002	T	RAM	Suécia	Hospital	AI	E RP	1997 - 1998	681	48,0	73,0
Pirmohamed-2004	T	RAM	Reino Unido	Hospital	AI	E RP	2001 - 2002	18820		76,0
Hopf-2008	T	RAM	Reino Unido	Hospital	AI	O RP	2006	1101		-
Salmeron-Garcia-2010	T	RAM	Espanha	Hospital	AI	PBD	2006 - 2007	43282	44,8	61,9
Wu-2010	T	RAM	Reino Unido	Hospital	AI	PBD	1999 - 2009	61997555	51,4	-
Von Euler-2006	T	RAM	Suécia	Hospital	AI	RP	2002	168		72,0
Huet-2011	T	RAM	Canadá	Hospital	C	RP	1989 - 2010	3650		-
Caamano-2005	T	RAM	Itália	Hospital	I	E	1991 - 1998	19070	50,6	71,0
Franceschi-2008	T	RAM	Itália	Hospital	I	E	2004 - 2005	1756	41,2	77,2 ± 8,0
Mannesse-1997 / 2000	T	RAM	Holanda	Hospital	I	E RP	1994	106	43,4	78,0
Harthold-2010	T	RAM	Holanda	Hospital	I	PBD	1981 - 2007	1407034		-
Onder-2002	T	RAM	Itália	Hospital	I	PBD	1988 - 1997	28411	50,3	70,0 ± 16,0
Calderon-Ospina-2010	T	RAM	Colômbia	Hospital	I	RP	2006	104		-
Santos-2011	T	RAM	Brasil	Hospital	I	RP	2009 - 2010	65	35,4	72,5 ± 8,4
Wawruch-2009	T	RAM	Eslováquia	Hospital	I	RP	2003 - 2005	600	41,5	76,6 ± 6,5
Jha-2007	T	RAM	Nepal	Hospital	SR	E	2007	4287	47,0	-
Garcia Fernandes-1995	T	RAM	Espanha	Hospital	SR	N	1993 - 1995	55	45,5	62,1 ± 17,0
Romeu-2011	T	RAM	Brasil	Hospital	SR	N	2007	116	81,9	33 ± 20,1
McDonnell-2002	T	RAM	EUA	Hospital	SR	N RP	1998 - 1999	20166	46,7	57,0
Carrasco-Garrido-2010	T	RAM	Espanha	Hospital	SR	PBD	2001 - 2006	20712399	50,5	-
Patel-2007	T	RAM	Reino Unido	Hospital	SR	PBD	1998 - 2005	88822005	42,0	60,0
Perez-Blanco-2004	T	RAM	Espanha	Hospital	SR	PBD	2003	50929	50,9	51,9 ± 26,6
Rodenburg-2011	T	RAM	Holanda	Hospital	SR	PBD	2000 - 2005	9287162	46,0	-
Al-Malaq-2008	T	RAM	Arábia Saudita	Hospital	SR	RP	1984-2005	89	44,9	29,4

Estudo	Tipo	Tema	País	Local	Faixa etária	Forma de coleta	Período de coleta	n	% homens	Idade média
Azaz-Livshits-1998	T	RAM	Israel	Hospital	SR	RP	1995	150	50,0	-
Noblat-2011	T	RAM	Brasil	Hospital	SR	RP	2007	10276	60,0	-
Pouyanne-2000	T	RAM	França	Hospital	SR	RP	1998	3137	43,0	-
Ramírez-2005	T	RAM	Venezuela	Hospital	SR	RP	1998 - 2002	62456	43,2	15,6 ± 9,6
Ramsay - 1982	T	RAM	Reino Unido	Hospital	SR	RP	1978	488	67,5	59,8
Smith-1996	T	RAM	Reino Unido	Hospital	SR	RP	1990 - 1993	20695		-
Kane-Gill-2010	T	RAM	EUA	Amb e Hosp	SR	PBD	2002 - 2005	249633	47,6	37,7
Marques-2009	T	RNM	Brasil	APS e Comu	AI	E	2004 - 2006	74	24,3	-
Santamaría-Pablos-2009	T	RNM	Espanha	Hospital	AI	E	2004	163	50,9	64,6 ± 18,1
García-Jiménez-2008	T	RNM PRM	Espanha	APS e Comu	SR	E	2000 - 2002	4485		-

C: coorte; CC: caso-controle; CCC: caso-controle aninhado; T: transversal; EA: eventos adversos; EAM: eventos adversos a medicamentos; PRM: problemas relacionados a medicamentos; RNM: resultados negativos associados a medicamentos; RAM: reação adversa a medicamentos; OV: overdoses/intoxicações não intencionais por medicamentos; EM: erros de medicação; IM: interações medicamentosas; MI: medicamentos inapropriados; MD: medicamentos desnecessários; OT: omissão de tratamento; RD: redução abrupta de dose/interrupção do tratamento; NA: não adesão ao tratamento; FT: falha terapêutica/inefetividade; APS: atenção primária à saúde; Comu: comunidade; Amb: ambulatório; Hosp: Hospital; SE: serviços de emergência; ILP: instituição de longa permanência; BD: base de dados; PBD: pesquisa em base de dados; RP: revisão de prontuários e/ou documentos médicos; E: entrevistas; N: notificações; O: observação direta; A: laudos de autópsia.

**APÊNDICE 5 – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO  
SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS SOBRE MORBIDADE E  
MORTALIDADE RELACIONADAS A MEDICAMENTOS**

AAGAARD, L.; NIELSE, L. H.; HANSEN, E. H. Consumer Reporting of Adverse Drug Reactions A Retrospective Analysis of the Danish Adverse Drug Reaction Database from 2004 to 2006. *Drug Safety*, v. 32, n. 11, p.1067-1074, 2009.

AAGAARD, L.; WEBER, C. B.; HANSEN, E. H. Adverse Drug Reactions in the Paediatric Population in Denmark A Retrospective Analysis of Reports Made to the Danish Medicines Agency from 1998 to 2007. *Drug Safety*, v. 33, n. 4, p.327-339, 2010.

AB RAHMAN, A. F. Drug and chemical poisoning admissions at a teaching hospital in Malaysia. *Hum Exp Toxicol*, v. 21, n. 7, p.377-381, 2002.

ACKROYD-STOLARZ, S. et al. The association between a prolonged stay in the emergency department and adverse events in older patients admitted to hospital: a retrospective cohort study. *Bmj Quality & Safety*, v. 20, n. 7, p.564-569, 2011.

ACKROYD-STOLARZ, S. et al. Use of an electronic information system to identify adverse events resulting in an emergency department visit. *Qual Saf Health Care*, v. 19, n. 6, p.e53-e53, 2010.

ACKROYD-STOLARZ, S. A. et al. Adverse events related to medications identified by a canadian poison centre. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, v. 18, n., p.e250-e256, 2011.

AGARWAL, S. et al. Prevalence of adverse events in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatric Critical Care Medicine*, v. 11, n. 5, p.568-578, 2010.

AGOUZAL, M. et al. Prevalence of Adverse drug events in the consultation centre of Ibn Sina. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 3, n. 9, p.449-453, 2009.

AHMED, B. et al. Predictors of unintentional poisoning among children under 5 years of age in Karachi: a matched case-control study. *Inj Prev*, v. 17, n. 1, p.27-32, 2011.

AJDUKOVIC, M. et al. Pharmacist elicited medication histories in the Emergency Department: Identifying patient groups at risk of medication misadventure. *Pharmacy Practice*, v. 5, n. 4, p.162-168, 2007.

AKBABA, M. et al. Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Adana, Turkey. *Hum Exp Toxicol*, v. 26, n. 5, p.401-406, 2007.

AKWAGYRIAM, I. et al. Drug history taking and the identification of drug related problems in an accident and emergency department. *J Accid Emerg Med*, v. 13, n. 3, p.166-168, 1996.

AL-MALAQ, H. M.; AL-AQEEL, S. A.; AL-SULTAN, M. S. Adverse drug reactions related hospitalization identified by discharge ICD-9 codes in a university hospital in Riyadh. *Saudi Med J*, v. 29, n. 8, p.1145-1150, 2008.

AL-OLAH, Y. H.; AL THIAB, K. M. Admissions through the emergency department due to drug-related problems. *Ann Saudi Med*, v. 28, n. 6, p.426-429, 2008.

AL-SHEHRI, M. A. Pattern of childhood poisoning in abha city - southwestern saudi arabia. *J Family Community Med*, v. 11, n. 2, p.59-63, 2004.

ALCALDE TIRADO, P. et al. Hospital admission attributed to adverse drug reactions. *Ingreso hospitalario atribuible a efectos adversos medicamentosos*, v. 36, n. 6, p.340-344, 2001.

ALCÂNTARA, D. A.; VIEIRA, L. J. E. S.; ALBUQUERQUE, E. M. N. Intoxicação medicamentosa em criança. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, v. 16, n. 1-2, p.10-16, 2003.

ALEXOPOULOU, A. et al. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: A 6-month experience in a single center in Greece. *European Journal of Internal Medicine*, v. 19, n. 7, p.505-510, 2008.

ALJ, L. et al. Detecting medication errors in pharmacovigilance database: Capacities and limits. *International Journal of Risk and Safety in Medicine*, v. 19, n., p.187-194, 2007.

ALMINANA, M. A.; DEAN, M. B. Retrospective analysis of adverse side-effects of medication in elderly patients at a primary care health centre. *Atencion Primaria*, v. 40, n. 2, p.75-80, 2008.

ALONSO CARBONELL, L. et al. Patrón de reacciones adversas a medicamentos referidas por la población mayor de 15 años. *Rev Cubana Med Gen Integr*, v. 25, n. 1, 2009.

ALSBOU, M. Incidence of adverse drug reactions in alkarak hospital: A pilot study. *Jordan Medical Journal*, v. 44, n. 4, p.442-446, 2010.

AMBROSIUS, R. G. et al. Acute intoxication patients presenting to an emergency department in the Netherlands: admit or not? Prospective testing of two algorithms. *Emerg Med J*, v. 29, n. 6, p.467-472, 2012.

ANDIRAN, N.; SARIKAYALAR, F. Pattern of acute poisonings in childhood in Ankara: what has changed in twenty years? *Turkish Journal of Pediatrics*, v. 46, n. 2, p.147-152, 2004.

ANDREAZZA, R. S. et al. Causes of drug-related problems in the emergency room of a hospital in southern Brazil. *Gac Sanit*, v. 25, n. 6, p.501-506, 2011.

ANDREWS, L. B. et al. An alternative strategy for studying adverse events in medical care. *Lancet*, v. 349, n. 9048, p.309-313, 1997.

APARASU, R. R. Drug-related-injury visits to hospital emergency departments. *Am J Health Syst Pharm*, v. 55, n. 11, p.1158-1161, 1998.

APPELLANIZ, A.; MANZANARO, R. [Characteristics of the poisoning mortality in the 1986-2001 period in the Autonomous Basque Community, Spain]. *Rev Esp Salud Publica*, v. 79, n. 5, p.569-579, 2005.

ARAI, H. et al. Incidence of adverse drug reactions in geriatric units of university hospitals. *Geriatrics & Gerontology International*, v. 5, n., p.293-297, 2005.

ARANAZ-ANDRES, J. M. et al. Prevalence of adverse events in the hospitals of five Latin American countries: results of the 'Iberoamerican study of adverse events' (IBEAS). *Bmj Quality & Safety*, v. 20, n. 12, p.1043-1051, 2011.

ARANAZ-ANDRES, J. M. et al. Incidence of adverse events related to health care in Spain: results of the Spanish National Study of Adverse Events. *Journal of Epidemiology and Community Health*, v. 62, n. 12, p.1022-1029, 2008.

ARANAZ-ANDRÉS, J. M. et al. What makes hospitalized patients more vulnerable and increases their risk of experiencing an adverse event? *International Journal for Quality in Health Care*, v. 23, n. 6, p.705-712, 2011.

ARENCIBIA, Z. et al. Adverse drug reactions in children in Camaguey Province, Cuba. *BMJ*, v. 95, n., p.474-477, 2010.

ASAVAROENGCHAI, S. et al. Identifying adverse events in hospitalized patients using global trigger tool in Thailand. *Asian Biomedicine*, v. 3, n. 5, p.545-550, 2009.

AVSAROGULLARI, L. et al. Characteristics of acute adult poisonings in a university hospital emergency department in central Turkey: a three-year analysis. *Journal of the Pakistan Medical Association*, v. 62, n. 2, p.129-133, 2012.

AZAD, N. et al. Adverse drug events in the elderly population admitted to a tertiary care hospital. *J Healthc Manag*, v. 47, n. 5, p.295-296, 2002.

AZAZ-LIVSHITS, T. et al. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: pilot study. *Br J Clin Pharmacol*, v. 45, n., p.309-314, 1998.

BAENA, M. I. et al. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 62, n. 5, p.387-393, 2006.

BAENA PAREJO, M. I. et al. [Health related problems as cause of visits to hospital emergency departments]. *Med Clin (Barc)*, v. 124, n. 7, p.250-255, 2005.

- BAKER, G. R. et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. Canadian Medical Association Journal, v. 170, n. 11, p.1678-1686, 2004.
- BANNWARTH, B. et al. Hospital visits caused by adverse drug reactions - Incidence and preventability assessed in French primary care/emergency departments. Drug Safety, v. 26, n. 2, p.133-134, 2003.
- BARTLETT, G. et al. Impact of patient communication problems on the risk of preventable adverse events in acute care settings. Canadian Medical Association Journal, v. 178, n. 12, p.1555-1562, 2008.
- BASU, K.; MONDAL, R. K.; BANERJEE, D. P. Epidemiological aspects of acute childhood poisoning among patients attending a hospital at Kolkata. Indian J Public Health, v. 49, n. 1, p.25-26, 2005.
- BATAINEH, H. A.; BATAINEH, A. M. Childhood accidental poisoning in Tafila. Iranian Journal of Pediatrics, v. 17, n. 1, p.23-26, 2007.
- BATES, D. W. et al. Relationship between medication errors and adverse drug events. J Gen Intern Med, v. 10, n., p.199-205, 1995.
- 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. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. Archives of Internal Medicine, v. 159, n. 21, p.2553-2560, 1999.
- 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.
- BECCARIA, L. M. et al. Eventos adversos na assistência de enfermagem em uma unidade de terapia intensiva. Rev Bras Ter Intensiva, v. 21, n. 3, p.276-282, 2009.
- BECERRIL-ANGELES, M.; ARANDA-JAN, A.; MORENO-QUIROZ, J. Survey of adverse reactions to drugs in hospitalized patients. Revista Alergia Mexico, v. 58, n. 4, p.179-184, 2011.
- BECKETT, R. D.; SHEEHAN, A. H.; REDDAN, J. G. Factors associated with reported preventable adverse drug events: a retrospective, case-control study. Ann Pharmacother, v. 46, n. 5, p.634-641, 2012.
- BEDNALL, R.; MCROBBIE, D.; HICKS, A. Identification of medication-related attendances at an A & E department. J Clin Pharm Ther, v. 28, n. 1, p.41-45, 2003.

BEDOUCH, P. et al. Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 34, n., p.187-195, 2009.

BENKIRANE, R. et al. Prevalence and preventability of adverse drug events in a teaching hospital: a cross-sectional study. *East Mediterr Health J*, v. 15, n. 5, p.1145-1155, 2009.

BENKIRANE, R. R. et al. Incidence of adverse drug events and medication errors in intensive care units: a prospective multicenter study. *Journal of Patient Safety*, v. 5, n., p.16-22, 2009.

BERGA CULLERE, C. et al. [Detecting adverse drug events during the hospital stay]. *Farm Hosp*, v. 33, n. 6, p.312-323, 2009.

BERTASSO-BORGES, M. S. et al. Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos registrados no CEATOX de São José do Rio Preto, no ano de 2008. *Arq Ciênc Saúde*, v. 17, n. 1, p.35-41, 2010.

BEZERRA, A. L. Q. et al. Análise de queixas técnicas e eventos adversos notificados em um hospital sentinel. *Rev. enferm. UERJ*, v. 17, n. 4, p.467-472, 2009.

BIER, S. A.; BORYS, D. J. Emergency medical services' use of poison control centers for unintentional drug ingestions. *American Journal of Emergency Medicine*, v. 28, n. 8, p.911-914, 2010.

BJORNAAS, M. A. et al. Mortality and causes of death after hospital-treated self-poisoning in Oslo: a 20-year follow-up. *Clin Toxicol (Phila)*, v. 47, n. 2, p.116-123, 2009.

BLIX, H. S. et al. Characteristics of drug-related problems discussed by hospital pharmacists in multidisciplinary teams. *Pharmacy World and Science*, v., n., p.152-158, 2006.

BLIX, H. S. et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 60, n. 9, p.651-658, 2004.

BOCHNER, R. Profile of poisonings among Brazilian adolescents from 1999 to 2001. *Cad. Saúde Pública*, v. 22, n. 3, p.587-595, 2006.

BOHNERT, A. S. et al. Accidental poisoning mortality among patients in the Department of Veterans Affairs Health System. *Med Care*, v. 49, n. 4, p.393-396, 2011.

BOHOMOL, E.; RAMOS, L. H.; D'INNOCENZO, M. Medication errors in an intensive care unit. *J Adv Nurs*, v. 65, n. 6, p.1259-1267, 2009.

BOND, R.; WOODWARD, R.; HO, M. The Growing Impact of Pediatric Pharmaceutical Poisoning. *J Pediatr*, v. 160, n., p.265-270e261, 2012.

BOOCKVAR, K. et al. Prescribing discrepancies likely to cause adverse drug events after patient transfer. *BMJ*, v. 18, n., p.32-36, 2009.

BOOCKVAR, K. et al. Adverse Events Due to Discontinuations in Drug Use and Dose Changes in Patients Transferred Between Acute and Long-term Care Facilities. *Archives of Internal Medicine*, v. 164, n. 5, p.545-550, 2004.

BORTOLETO, M. É.; BOCHNER, R. Impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v. 15, n. 4, p.859-869, 1999.

BOUHAJA, B. et al. Iatrogenic disease in the intensive care unit: A prospective study. *Reanimation Urgences*, v. 8, n. 4, p.319-326, 1999.

BOURGEOIS, F. T. et al. Pediatric adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pediatrics*, v. 124, n. 4, p.e744-750, 2009.

BOURGEOIS, F. T. et al. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 19, n. 9, p.901-910, 2010.

BRIANT, R. et al. Representative case series from public hospital admissions 1998 I: drug and related therapeutic adverse events. *N Z Med J*, v. 117, n. 1188, p.U747-U747, 2004.

BRULHART, M. I.; WERMEILLE, J. P. Multidisciplinary medication review: evaluation of a pharmaceutical care model for nursing homes. *Int J Clin Pharm*, v. 33, n. 3, p.549-557, 2011.

BUAJORDET, I. et al. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med*, v. 250, n. 4, p.327-341, 2001.

BUCKLEY, M. et al. Direct observation approach for detecting medication errors and adverse drug events in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*, v. 8, n. 2, p.145-152, 2007.

BUDNITZ, D. et al. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *The new england journal of medicine*, v. 365, n., p.2002-2012, 2011.

BUDNITZ, D. et al. Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events: Demonstration for a National Surveillance System. *Annals of Emergency Medicine*, v. 45, n., p.197-206, 2005.

BUDNITZ, D. et al. National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events. *JAMA*, v., n., p.1858-1866, 2006.

BUDNITZ, D. et al. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults. *Annals of Internal Medicine*, v., n., p.755-765, 2007.

BUFFONI, L. et al. Epidemiological aspects of poisoning in children observed over a 10-year period. *Clin Toxicol*, v. 18, n. 10, p.1149-1156, 1981.

BURT, A. et al. Nonfatal, unintentional medication exposures among young children united states, 2001-2003. *MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report*, v. 55, n., 2006.

CAAMANO, F. et al. Socio-demographic factors related to the prevalence of adverse drug reaction at hospital admission in an elderly population. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, v. 40, n. 1, p.45-52, 2005.

CABALLERO VALLES, P. J. et al. [Epidemiologic survey of acute poisoning in the south area of the Community of Madrid: the VEIA 2004 study]. *An Med Interna*, v. 25, n. 6, p.262-268, 2008.

CALDER, L. A. et al. Adverse events among patients registered in high-acuity areas of the emergency department: a prospective cohort study. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, v. 12, n. 5, p.421-430, 2010.

CALDERON-OSPINA, C.; BUSTAMANTE-ROJAS, C. The DoTS classification is a useful way to classify adverse drug reactions: a preliminary study in hospitalized patients. *Int J Pharm Pract*, v. 18, n. 4, p.230-235, 2010.

CALDERÓN-OSPINA, C.; OROZCO- DÍAZ, J. Reacciones Adversas a Medicamentos como Motivo de Consulta en un Servicio de Atención Prioritaria. *Rev. salud pública*, v. 10, n. 2, p.315-321, 2008.

CALDERÓN, C. A.; OROZCO, J. G. Ocurrencia de efectos adversos a medicamentos entre el 20 de septiembre y el 2 de octubre de 2004 en el Centro de Atención Ambulatoria Central de la ESE Luis Carlos Sarmiento de Bogotá, Colombia. *Revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de santander*, v. 22, n. 2, p.127-136, 2009.

CAMARGO, A. L.; FERREIRA, M. B. C.; HEINECK, I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 62, n. 2, p.143-149, 2006.

CAMPBELL, W. et al. Treated Adverse Effects of Drugs in an Ambulatory Population. *Medical Care*, v. 15, n., p.599-608, 1977.

CAPUANO, A. et al. Regional surveillance of emergency-department visits for outpatient adverse drug events. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 65, n. 7, p.721-728, 2009.

CAPUANO, A. et al. Adverse drug events in two emergency departments in Naples, Italy: an observational study. *Pharmacol Res*, v. 50, n. 6, p.631-636, 2004.

CARLETON, B. C. et al. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique*, v. 14, n. 1, p.e45-57, 2007.

CARRASCO-GARRIDO, P. et al. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res*, v. 10, n., p.287-287, 2010.

CARSON, H. J. Classes of drugs and their prevalence in multiple drug intoxication in suicides and accidents. *Leg Med (Tokyo)*, v. 10, n. 2, p.92-95, 2008.

CARVALHO, D. C. D. et al. Uso de medicamentos em crianças de zero a seis anos matriculadas em creches de Tubarão, Santa Catarina. *Rev Paul Pediatr*, v. 26, n. 3, p.238-244, 2008.

CASSIDY, N. et al. Poisoning in older adults: the experience of the national poisons information centre. *Ir Med J*, v. 101, n. 9, p.268-270, 2008.

CASTELINO, R. L.; BAJOREK, B. V.; CHEN, T. F. Are interventions recommended by pharmacists during Home Medicines Review evidence-based? *J Eval Clin Pract*, v. 17, n. 1, p.104-110, 2011.

CECILE, M. et al. Adverse drug events in hospitalized elderly in a Geriatric medicine unit: Study of prevalence and risk factors. *Revue de Medecine Interne*, v. 30, n. 5, p.393-400, 2009.

CHABOYER, W. et al. Predictors of adverse events in patients after discharge from the intensive care unit. *Am J Crit Care*, v. 17, n. 3, p.255-263; quiz 264, 2008.

CHAN, A. L. F. et al. Cost evaluation of adverse drug reactions in hospitalized patients in Taiwan: A prospective, descriptive, observational study. *Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental*, v. 69, n. 2, p.118-129, 2008.

CHAN, D. C. et al. Drug-related problems (DRPs) identified from geriatric medication safety review clinics. *Arch Gerontol Geriatr*, v., n., 2011.

CHAN, M.; NICKLASON, F.; VIAL, J. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med*, v. 31, n., p.199-205, 2001.

CHEN, Y. C. et al. Detection of patients presenting with adverse drug events in the emergency department. *Intern Med J*, v. 42, n. 6, p.651-657, 2011.

CHIEN, W. C. et al. Trends in poisoning hospitalization and mortality in Taiwan, 1999-2008: a retrospective analysis. *BMC Public Health*, v. 11, n., p.703-703, 2011.

- CHOWDHURY, A. N. et al. A study on mortality and morbidity pattern of acute childhood poisoning cases admitted in block primary health centres of Sundarban, West Bengal. Indian J Public Health, v. 52, n. 1, p.40-42, 2008.
- CHRISCHILLES, E. et al. Inappropriate Medication Use as a Risk Factor for Self-Reported Adverse Drug Effects in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society, v. 57, n., p.1000-1006, 2009.
- CHRISCHILLES, E. A.; SEGAR, E. T.; WALLACE, R. B. Self-reported adverse drug reactions and related resource use. A study of community-dwelling persons 65 years of age and older. Ann Intern Med, v. 117, n. 8, p.634-640, 1992.
- CIRKO-BEGOVIC, A.; VRHOVAC, B.; BAKRAN, I. Intensive monitoring of adverse drug reactions in infants and preschool children. Eur J Clin Pharmacol, v. 36, n. 1, p.63-65, 1989.
- CLARKSON, A.; CHOONARA, I. Surveillance for fatal suspected adverse drug reactions in the UK. Archives of Disease in Childhood, v. 87, n., p.462-466, 2002.
- CLASSEN, D. C. et al. Adverse drug events in hospitalized patients - Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. Jama-Journal of the American Medical Association, v. 277, n. 4, p.301-306, 1997.
- COBAUGH, D.; KRENZELOK, E. Adverse drug reactions and therapeutic errors in older adults: A hazard factor analysis of poison center data. Am J Health-Syst Pharm, v. 63, n., p.2228-2234, 2006.
- COCO, T. J.; KING, W. D.; SLATTERY, A. P. Descriptive epidemiology of infant ingestion calls to a regional poison control center. Southern Medical Journal, v. 98, n. 8, p.779-783, 2005.
- COHEN, A. L. et al. National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events in Children and Adolescents. J Pediatr, v. 152, n. 3, p.416-421.e412, 2008.
- CONFORTI, A. et al. Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study. Drug Healthc Patient Saf, v. 4, n., p.75-80, 2012.
- COOPER, J.; PHD, B.; FASCP, F. Probable Adverse Drug Reactions in a Rural Geriatric Nursing Home Population: A Four-Year Study. Journal of the American Geriatrics Society, v. 44, n., p.194-197, 1996.
- CORRAL BAENA, S. et al. [Use of MBDS as a tool for the detection of drug-related adverse events]. Farm Hosp, v. 28, n. 4, p.258-265, 2004.

CRESPIN, D. J. et al. Repeat medication errors in nursing homes: Contributing factors and their association with patient harm. *Am J Geriatr Pharmacother*, v. 8, n. 3, p.258-270, 2010.

CROUCH, B. I. et al. Poisoning in older adults: a 5-year experience of US poison control centers. *Ann Pharmacother*, v. 38, n. 12, p.2005-2011, 2004.

CROUCH, B. I.; CARAVATI, E. M.; MOLTZ, E. Tenfold therapeutic dosing errors in young children reported to US poison control centers. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 66, n. 14, p.1292-1296, 2009.

CRUCIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clinical Sciences*, v. 61, n. 6, p.515-520, 2006.

CUBERO-CABALLERO, S. et al. Drug-related problems in the emergency department observation area of a third-level hospital. *Farm Hosp*, v. 30, n. 3, p.187-192, 2006.

CULLEN, D. et al. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: A comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med*, v. 25, n. 8, p.1289-1297, 1997.

CUONG, J. et al. National Study on the Frequency, Types, Causes, and Consequences of Voluntarily Reported Emergency Department Medication Errors. *Journal of Emergency Medicine*, v. 40, n. 5, p.485-492, 2011.

DALL'AGNOL, R. S. A. et al. Problemas Relacionados com Medicamentos em Serviço de Emergência de Hospital Universitário do Sul do Brasil. Estudo Piloto. *Acta Farm. Bonaerense*, v. 23, n. 4, p.540-245, 2004.

DARCHY, B. et al. Iatrogenic diseases as a reason for admission to the intensive care unit - Incidence, causes, and consequences. *Archives of Internal Medicine*, v. 159, n. 1, p.71-78, 1999.

DAVIES, E. C. et al. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *J Clin Pharm Ther*, v. 31, n. 4, p.335-341, 2006.

DAVIES, E. C. et al. Emergency re-admissions to hospital due to adverse drug reactions within 1 year of the index admission. *Br J Clin Pharmacol*, v. 70, n. 5, p.749-755, 2010.

DAVIES, E. C. et al. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*, v. 4, n. 2, p.e4439-e4439, 2009.

DAVIS, P. et al. Adverse events in New Zealand public hospitals I: occurrence and impact. *N Z Med J*, v. 115, n. 1167, p.U271-U271, 2002.

\_\_\_\_\_. Adverse events in New Zealand public hospitals II: preventability and clinical context. *N Z Med J*, v. 116, n. 1183, p.U624-U624, 2003.

DE PAIVA, M. C. M. S.; DE PAIVA, S. A. R.; BERTI, H. W. Adverse events: Analysis of a notification instrument used in nursing management. *Revista da Escola de Enfermagem*, v. 44, n., p.287-294, 2010.

DEQUITO, A. B. et al. Preventable and Non-Preventable Adverse Drug Events in Hospitalized Patients A Prospective Chart Review in the Netherlands. *Drug Safety*, v. 34, n. 11, p.1089-1100, 2011.

DESAI, R. et al. Medication errors during patient transitions into nursing homes: characteristics and association with patient harm. *Am J Geriatr Pharmacother*, v. 9, n. 6, p.413-422, 2011.

DESALEW, M. et al. Pattern of acute adult poisoning at Tikur Anbessa specialized teaching hospital, a retrospective study, Ethiopia. *Hum Exp Toxicol*, v. 30, n. 7, p.523-527, 2011.

DIBBI, H. M. et al. Causes and outcome of medication errors in hospitalized patients. *Saudi Medical Journal*, v. 27, n. 10, p.1489-1492, 2006.

DICKER, M.; LEIGHTON, E. A. Trends in Diagnosed Drug Problems among Newborns - United-States, 1979-1987. *Drug and Alcohol Dependence*, v. 28, n. 2, p.151-165, 1991.

DONALDSON, A. et al. Classifying undetermined poisoning deaths. *BMJ*, v. 12, n., p.338-343, 2006.

DORMANN, H. et al. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission - Dimensions and consequences of a dilemma. *Drug Safety*, v. 26, n. 5, p.353-362, 2003.

DORMANN, H. et al. Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. *Journal of Internal Medicine*, v. 255, n., p.653-663, 2004.

DOUCET, J. et al. Preventable and Non-Preventable Risk Factors for Adverse Drug Events Related to Hospital Admissions in the Elderly: A Prospective Study. *Clinical Drug Investigation*, v. 22, n. 1, p.385-392, 2002.

DOUCETTE, W. R. et al. Comprehensive medication therapy management: identifying and resolving drug-related issues in a community pharmacy. *Clin Ther*, v. 27, n. 7, p.1104-1111, 2005.

DUCHARME, M. M.; BOOTHBY, L. A. Analysis of adverse drug reactions for preventability. *Int J Clin Pract*, v. 61, n. 1, p.157-161, 2007.

DURÁN, I.; MARTINEZ ROMERO, F.; FAUS, M. J. Problemas relacionados con medicamentos resueltos en una farmacia comunitaria. *Pharm Care Esp*, v. 1, n., p.11-19, 1999.

EASTON-CARTER, K.; CHAPMAN, C.; BRIEN, J. Emergency department attendances associated with drug-related problems in paediatrics. *Australian College of Paediatrics*, v. 39, n., p.124-129, 2003.

EASTON, K. L.; CHAPMAN, C. B.; BRIEN, J. A. Frequency and characteristics of hospital admissions associated with drug-related problems in paediatrics. *Br J Clin Pharmacol*, v. 57, n. 5, p.611-615, 2004.

EBBESEN, J. et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med*, v. 161, n. 19, p.2317-2323, 2001.

EDWARDS, D. B. et al. Adverse drug events leading to admission at a community nonteaching hospital. *Journal of Clinical Outcomes Management*, v. 14, n. 7, p.389-394, 2007.

EGGER, T. et al. Identification of Adverse Drug Reactions in Geriatric Inpatients Using a Computerised Drug Database. *Drugs Aging*, v. 20, n. 10, p.769-776, 2003.

EINBINDER, J. S.; SCULLY, K. Using a clinical data repository to estimate the frequency and costs of adverse drug events. *Proc AMIA Symp*, v., n., p.154-158, 2001.

ELLIOTT, R. A.; WOODWARD, M. C. Medication-related problems in patients referred to aged care and memory clinics at a tertiary care hospital. *Australas J Ageing*, v. 30, n. 3, p.124-129, 2011.

ERMIAS, A. et al. Adverse drug reaction monitoring in Ethiopia: Analysis of case reports, 2002-2007. *Ethiopian Journal of Health Development*, v. 25, n. 2, p.168-173, 2011.

EVANS, R. S. et al. Using a hospital information system to assess the effects of adverse drug events. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care*, v., n., p.161-165, 1993.

FARCAS, A. et al. Adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. *Eur J Intern Med*, v. 21, n. 5, p.453-457, 2010.

FARFEL, J. M. et al. Adverse drug events leading to emergency department visits in elderly: the role of inappropriate prescription. *einstein*, v. 8, n. 2, 2010.

FARINA, M. L.; TOGNONI, G.; PROCACCIO, F. Epidemiology of adverse drug reactions in intensive care care units. A multicentre prospective survey. European Journal of Clinical Pharmacology, v. 31, n., p.507-512, 1987.

FATTINGER, K. et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. Br J Clin Pharmacol, v. 49, n. 2, p.158-167, 2000.

FAUCHAIS, A. L. et al. [Adverse drug related events in a postemergency unit: prospective cohort study with 6 months follow up]. Rev Med Interne, v. 27, n. 5, p.375-381, 2006.

FERGUSON, J. A.; SELLAR, C.; GOLDACRE, M. J. Some epidemiological observations on medicinal and non-medicinal poisoning in preschool children. J Epidemiol Community Health, v. 46, n. 3, p.207-210, 1992.

FERNANDEZ, P. et al. Cases of pediatric poisoning treated at the clinical hospital of Santiago de Compostela (1993-1996). Revista de Toxicologia, v. 19, n. 2, p.85-88, 2002.

FERNÁNDEZ, P. et al. Acute poisoning in Santiago de Compostela during a four year period. Intoxicaciones agudas en Santiago de Compostela, en un período de cuatro años, v. 20, n. 3, p.216-220, 2003.

FICK, D. M. et al. Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. Res Nurs Health, v. 31, n. 1, p.42-51, 2008.

FIELD, T. S. et al. The costs associated with adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. Med Care, v. 43, n. 12, p.1171-1176, 2005.

FIELD, T. S. et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. Archives of Internal Medicine, v. 161, n. 13, p.1629-1634, 2001.

FIELD, T. S. et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. Journal of the American Geriatrics Society, v. 52, n. 8, p.1349-1354, 2004.

FIELD, T. S. et al. Adverse drug events resulting from patient errors in older adults. J Am Geriatr Soc, v. 55, n. 2, p.271-276, 2007.

FINCKE, B.; MILLER, D.; SPIRO, A. The Interaction of Patient Perception of Overmedication with Drug Compliance and Side Effects. J Gen Intern Med, v. 13, n., p.182-185, 1998.

FISS, T. et al. Frequency of inappropriate drugs in primary care: analysis of a sample of immobile patients who received periodic home visits. Age Ageing, v. 40, n. 1, p.66-73, 2011.

FISS, T. et al. Detection of drug related problems in an interdisciplinary health care model for rural areas in Germany. *Pharm World Sci*, v. 32, n. 5, p.566-574, 2010.

FONTANA RASPANTI, D.; SOLA UTHURRY, N. [Pharmacotherapeutic follow-up in hospitalised paediatric patients: adapting Dader methodology]. *Farm Hosp*, v. 27, n. 2, p.78-83, 2003.

FOREMAN, M. D.; THEIS, S. L.; ANDERSON, M. A. Adverse events in the hospitalized elderly. *Clin Nurs Res*, v. 2, n. 3, p.360-370, 1993.

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.

FORSTER, A. et al. Using prospective clinical surveillance to identify adverse events in hospital. *BMJ Qual Saf*, v. 20, n., p.756-763, 2011.

FORSTER, A. J.; ANDRADE, J.; VAN WALRAVEN, C. Validation of a discharge summary term search method to detect adverse events. *J Am Med Inform Assoc*, v. 12, n. 2, p.200-206, 2005.

FORSTER, A. J. et al. Ottawa Hospital Patient Safety Study: incidence and timing of adverse events in patients admitted to a Canadian teaching hospital. *Canadian Medical Association Journal*, v. 170, n. 8, p.1235-1240, 2004.

FORSTER, A. J. et al. Adverse events among medical patients after discharge from hospital. *CMAJ*, v. 170, n. 3, p.345-349, 2004.

FORSTER, A. J. et al. The impact of adverse events in the intensive care unit on hospital mortality and length of stay. *BMC Health Serv Res*, v. 8, n., p.259-259, 2008.

FORSTER, A. J. et al. The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. *Annals of Internal Medicine*, v. 138, n. 3, p.161-167, 2003.

\_\_\_\_\_. Adverse drug events occurring following hospital discharge. *J Gen Intern Med*, v. 20, n. 4, p.317-323, 2005.

FORSTER, A. J. et al. Adverse events following an emergency department visit. *Quality & Safety in Health Care*, v. 16, n. 1, p.17-22, 2007.

FRANCESCHI, M. et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a Geriatric Unit - A prospective study of 1756 patients. *Drug Safety*, v. 31, n. 6, p.545-556, 2008.

FRANKLIN, R. L.; RODGERS, G. B. Unintentional Child Poisonings Treated in United States Hospital Emergency Departments: National Estimates of Incident

Cases, Population-Based Poisoning Rates, and Product Involvement. *Pediatrics*, v. 122, n. 6, p.1244-1251, 2008.

FRIEDMAN, S. M. et al. Errors, near misses and adverse events in the emergency department: what can patients tell us? *CJEM*, v. 10, n. 5, p.421-427, 2008.

GAITAN-DUARTE, H. et al. Incidence and preventability of adverse events in patients hospitalised in three Colombian hospitals during 2006. *Revista de Salud Publica*, v. 10, n., p.215-226, 2008.

GALLAGHER, P. F. et al. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age Ageing*, v. 37, n. 1, p.96-101, 2008.

GALLAGHER, R. M. et al. Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital: a pilot study. *J Clin Pharm Ther*, v. 36, n. 2, p.194-199, 2011.

GANACHARI, M. S. et al. Assessment of Drug Therapy Interventions by Clinical Pharmacist in a Tertiary Care Hospital. *Indian Journal of Pharmacy Practice*, v. 3, n. 3, 2010.

GANDHI, T. et al. Outpatient Adverse Drug Events Identified by Screening Electronic Health Records. *J Patient Saf*, v. 6, n. 2, p.91-96, 2010.

GANDHI, T. K. et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med*, v. 348, n. 16, p.1556-1564, 2003.

GANDOLFI, E.; ANDRADE, M. D. G. G. Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no Estado de São Paulo. *Rev. Saúde Pública*, v. 40, n. 6, p.1056-1064, 2006.

GARCIA-JIMENEZ, E. et al. Non-adherence, drug-related problems and negative outcomes associated with medication: Causes and outcomes in drug therapy follow-up. *Ars Pharmaceutica*, v. 49, n. 2, p.145-157, 2008.

GARCIA-MARTIN, M. et al. Proportion of hospital deaths associated with adverse events. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 50, n. 12, p.1319-1326, 1997.

GARCIA FERNANDEZ, M. L.; RUBIO BARBON, S.; BLANCO ZORROZA, B. Adverse drug reactions detected by a voluntary notification system in 1993-1995. *Farmacia Hospitalaria*, v. 19, n. 6, p.362-363, 1995.

GARROUSTE-ORGEAS, M. et al. Selected Medical Errors in the Intensive Care Unit Results of the IATROREF Study: Parts I and II. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, v. 181, n., p.134-142, 2010.

GAUVIN, F.; BAILEY, B.; BRATTON, S. L. Hospitalizations for pediatric intoxication in Washington State, 1987-1997. *Arch Pediatr Adolesc Med*, v. 155, n. 10, p.1105-1110, 2001.

GEA-VELAZQUEZ DE CASTRO, M. T.; ARANAZ-ANDRES, J. M. [Adverse events associated with the healthcare of patients with multimorbidity admitted to medium-long stay hospitals]. *Med Clin (Barc)*, v. 135 Suppl 1, n., p.17-23, 2010.

GHOLAMI, K.; SHALVIRI, G. Factors associated with preventability, predictability, and severity of adverse drug reactions. *Ann Pharmacother*, v. 33, n. 2, p.236-240, 1999.

GHOSE, K. Hospital bed occupancy due to drug related problems. *Journal of the Royal Society of Medicine*, v. 73, n., p.853-856, 1980.

GIANINO, M. M. et al. Indicators for preventable drug-related morbidity. Practical application in home-based care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 17, n. 5, p.501-510, 2008.

GILL, A. M. et al. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, v. 84, n. 4, p.438-441, 1995.

GIUNTA, F. et al. Sample research of hospitalized acute intoxication cases using an epidemiological form. *Clin Toxicol*, v. 18, n. 10, p.1133-1143, 1981.

GOMEZ, M. A. et al. Promoting appropriate drug use through the application of the Spanish drug-related problem classification system in the primary care setting. *Ann Pharmacother*, v. 43, n. 2, p.339-346, 2009.

GONY, M. et al. Improving adverse drug reaction reporting in hospitals: Results of the french pharmacovigilance in midi-pyrnes region (pharmacomp) network 2-year pilot study. *Drug Safety*, v. 33, n. 5, p.409-416, 2010.

GONZALEZ-RUBIO, F. et al. Underreporting of recognized adverse drug reactions by primary care physicians: an exploratory study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 20, n. 12, p.1287-1294, 2011.

GONZÁLEZ VALIENTE, M. L. et al. Mortalidad por intoxicaciones agudas producidas con medicamentos: Cuba, 1995-1996. *Rev Cubana Farm*, v. 34, n. 1, p.25-33, 2000.

GOR, A.; DESAI, S. Adverse Drug Reactions (ADR) in the inPatients of Medicine Department of a Rural Tertiary Care Teaching Hospital and Influence of Pharmacovigilance in Reporting ADR. *Indian Journal of Pharmacology*, v. 40, n. 1, p.37-40, 2008.

GORGAS TORNER, M. Q.; ODENA ESTRADE, E.; PASTOR SOLERNOU, F. [Pharmaceutical care for drug-related problems in inpatients]. *Farm Hosp*, v. 27, n. 5, p.280-289, 2003.

GRAHAM, J. K.; HANZLICK, R. Accidental drug deaths in Fulton County, Georgia, 2002: characteristics, case management and certification issues. *Am J Forensic Med Pathol*, v. 29, n. 3, p.224-230, 2008.

GRAY, S. L.; MAHONEY, J. E.; BLOUGH, D. K. Adverse drug events in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother*, v. 33, n. 11, p.1147-1153, 1999.

GRAY, S. L. et al. Adverse drug events in hospitalized elderly. *The journals of gerontology*, v. 53, n. 1, 1998.

GRAY, T. K.; ADAMS, L. L.; FALLON, H. J. Short term intense surveillance of adverse drug reactions. *Journal of Clinical Pharmacology*, v. 13, n. 2-3, p.61-67, 1973.

GREEN, C. et al. Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assessment unit: a pilot study. *J Clin Pharm Ther*, v. 25, n. 5, p.355-361, 2000.

GREEN, J. L.; HAWLEY, J. N.; RASK, K. J. Is the number of prescribing physicians an independent risk factor for adverse drug events in an elderly outpatient population? *Am J Geriatr Pharmacother*, v. 5, n. 1, p.31-39, 2007.

GROOM, L. et al. Inequalities in hospital admission rates for unintentional poisoning in young children. *Inj Prev*, v. 12, n. 3, p.166-170, 2006.

GULOGLU, C.; KARA, I. H. Acute poisoning cases admitted to a university hospital emergency department in Diyarbakir, Turkey. *Hum Exp Toxicol*, v. 24, n. 2, p.49-54, 2005.

GUNNARSDOTTIR, O. S.; RAFNSSON, V. Risk of suicide and fatal drug poisoning after discharge from the emergency department: a nested case-control study. *Emerg Med J*, v. 27, n. 2, p.93-96, 2010.

GUPTA, S. K. et al. A study of childhood poisoning at National Poisons Information Centre, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi. *J Occup Health*, v. 45, n. 3, p.191-196, 2003.

GURWITZ, J. H. et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *American Journal of Medicine*, v. 109, n. 2, p.87-94, 2000.

GURWITZ, J. H. et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *Jama-Journal of the American Medical Association*, v. 289, n. 9, p.1107-1116, 2003.

GURWITZ, J. H. et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *American Journal of Medicine*, v. 118, n. 3, p.251-258, 2005.

GWINI, S. et al. Exploratory study of factors associated with adverse clinical features in patients presenting with non-fatal drug overdose/self-poisoning to the ambulance service. *Emerg Med J*, v. 28, n. 10, p.892-894, 2011.

HAFNER, J. et al. Adverse drug events in emergency department patients. *Ann Emerg Med*, v. 39, n. 3, p.258-267, 2002.

HALL, A. J. et al. Patterns of abuse among unintentional pharmaceutical overdose fatalities. *JAMA*, v. 300, n. 22, p.2613-2620, 2008.

HALLAS, J. et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 33, n. 1, p.61-68, 1992.

HAMILTON, H. et al. Potentially Inappropriate Medications Defined by STOPP Criteria and the Risk of Adverse Drug Events in Older Hospitalized Patients. *Arch Intern Med*, v. 171, n. 11, p.1013-1019, 2011.

HAMMERLEIN, A.; GRIESE, N.; SCHULZ, M. Survey of drug-related problems identified by community pharmacies. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 41, n., p.1825-1832, 2007.

HANSSENS, Y.; DELEU, D.; TAQI, A. Etiologic and demographic characteristics of poisoning: a prospective hospital-based study in Oman. *J Toxicol Clin Toxicol*, v. 39, n. 4, p.371-380, 2001.

HARDMEIER, B. et al. Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. *Swiss Medical Weekly*, v. 134, n. 45-46, p.664-670, 2004.

HARTHOLT, K. A. et al. Adverse drug reactions related hospital admissions in persons aged 60 years and over, the Netherlands, 1981- 2007: Less rapid increase, different drugs. *PLoS One*, v. 5, n. 11, 2010.

HASTINGS, S. N. et al. The quality of pharmacotherapy in older veterans discharged from the emergency department or urgent care clinic. *J Am Geriatr Soc*, v. 55, n. 9, p.1339-1348, 2007.

HAYES, B. D.; KLEIN-SCHWARTZ, W.; GONZALES, L. F. Causes of Therapeutic Errors in Older Adults: Evaluation of National Poison Center Data. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 57, n. 4, p.653-658, 2009.

HEMPSTEAD, K. Manner of death and circumstances in fatal poisonings: evidence from New Jersey. *Injury Prevention*, v. 12, n., p.44-48, 2006.

HENDRIE, J. et al. Experience in adverse events detection in an emergency department: Nature of events. *Emerg Med Australas*, v. 19, n. 1, p.9-15, 2007.

HOHL, C. M. et al. Patient-reported adverse drug-related events from emergency department discharge prescriptions. *CJEM*, v. 12, n. 4, p.331-338, 2010.

HOHL, C. M. et al. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med*, v. 38, n. 6, p.666-671, 2001.

HOHL, C. M. et al. Clinical Decision Rules to Improve the Detection of Adverse Drug Events in Emergency Department Patients. *Academic Emergency Medicine*, v. 19, n. 6, p.640-649, 2012.

HOHL, C. M. et al. Do emergency physicians attribute drug-related emergency department visits to medication-related problems? *Ann Emerg Med*, v. 55, n. 6, p.493-502 e494, 2010.

HOLDSWORTH, M. T. et al. Incidence and impact of adverse drug events in pediatric inpatients. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, v. 157, n. 1, p.60-65, 2003.

HONIGMAN, B. et al. Using computerized data to identify adverse drug events in outpatients. *J Am Med Inform Assoc*, v. 8, n. 3, p.254-266, 2001.

HONIGMAN, B. et al. A computerized method for identifying incidents associated with adverse drug events in outpatients. *International Journal of Medical Informatics*, v. 61, n. 1, p.21-32, 2001.

HOONHOUT, L. H. et al. Direct medical costs of adverse events in Dutch hospitals. *BMC health services research*, v. 9, n., p.27-27, 2009.

HOONHOUT, L. H. F. et al. Nature, Occurrence and Consequences of Medication-Related Adverse Events During Hospitalization A Retrospective Chart Review in the Netherlands. *Drug Safety*, v. 33, n. 10, p.853-864, 2010.

HOPF, Y.; WATSON, M.; WILLIAMS, D. Adverse-drug-reaction related admissions to a hospital in Scotland. *Pharmacy World & Science*, v. 30, n., p.854-862, 2008.

HOPPE-ROBERTS, J. et al. Poisoning Mortality in the United States: Comparison of National Mortality Statistics and Poison Control Center Reports. *Ann Emerg Med*, v. 35, n. 5, p.440-448, 2000.

HOVDA, K. E. et al. Acute poisonings treated in hospitals in Oslo: a one-year prospective study (I): pattern of poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*, v. 46, n. 1, p.35-41, 2008.

HOWARD, R.; AVERY, A.; BISSELL, P. Causes of preventable drug-related hospital admissions: a qualitative study. *Qual Saf Health Care*, v. 17, n. 2, p.109-116, 2008.

HOWARD, R. L. et al. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Quality & Safety in Health Care*, v. 12, n. 4, p.280-285, 2003.

HUET, E. et al. Incidence of adverse drug reactions in a pediatric teaching hospital: A retrospective study from 1989 to 2010. *Annales Pharmaceutiques Francaises*, v. 69, n. 6, p.317-323, 2011.

HUG, B. L. et al. Adverse drug event rates in six community hospitals and the potential impact of computerized physician order entry for prevention. *J Gen Intern Med*, v. 25, n. 1, p.31-38, 2009.

HUTCHINSON, T. A.; FLEGEL, K. M.; KRAMER, M. S. Frequency, severity and risk factors for adverse drug reactions in adult out-patients: A prospective study. *Journal of Chronic Diseases*, v. 39, n. 7, p.535-542, 1986.

HUTCHISON, L. C. et al. Assessment of medication management by community-living elderly persons with two standardized assessment tools: a cross-sectional study. *Am J Geriatr Pharmacother*, v. 4, n. 2, p.144-153, 2006.

ISACSON, D.; JOHANSSON, L.; BINGEFORS, K. Nationwide survey of subjectively reported adverse drug reactions in Sweden. *Ann Pharmacother*, v. 42, n. 3, p.347-353, 2008.

IVES, T. J.; BENTZ, E. J.; GWYTHON, R. E. Drug-related admissions to a family medicine inpatient service. *Arch Intern Med*, v. 147, n. 6, p.1117-1120, 1987.

JANCHAWEE, B. et al. Clinical drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics*, v. 30, n., p.583-590, 2005.

JENNANE, N. et al. Incidence of medication errors in a Moroccan medical intensive care unit. *International Archives of Medicine*, v. 4, n. 1, 2011.

JESSLIN, J.; ADEPU, R.; CHURI, S. Assessment of prevalence and mortality incidences due to poisoning in a South Indian tertiary care teaching hospital. *Indian J Pharm Sci*, v. 72, n. 5, p.587-591, 2010.

JHA, A. K. et al. Identifying hospital admissions due to adverse drug events using a computer-based monitor. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 10, n. 2, p.113-119, 2001.

JHA, N.; BAJRACHARYA, O.; NAMGYAL, T. Prevalence of adverse drug reactions with commonly prescribed drugs in different hospitals of Kathmandu valley. Kathmandu Univ Med J (KUMJ), v. 5, n. 4, p.504-510, 2007.

JHA, N. et al. Adverse drug reaction reporting in a pharmacovigilance centre of Nepal. Australas Med J, v. 5, n. 5, p.268-271, 2012.

JIMÉNEZ LÓPEZ, G. et al. El Sistema Cubano de Farmacovigilancia: seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. Rev Cubana Farm, v. 40, n. 1, 2006.

JOHNSON, K. G. Adverse events among Winnipeg Home Care clients. Healthc Q, v. 9 Spec No, n., p.127-134, 2006.

JOHNSTON, P. et al. Assessment of adverse drug events among patients in a tertiary care medical center. Am J Health Syst Pharm, v. 63, n. 22, p.2218-2227, 2006.

JONSSON, A. K. et al. Preventable drug related mortality in a Swedish population. Pharmacoepidemiol Drug Saf, v. 19, n. 2, p.211-215, 2010.

JONVILLE-BERA, A. et al. Avoidability of Adverse Drug Reactions Spontaneously Reported to a French Regional Drug Monitoring Centre. Drug Saf, v. 32, n. 5, p.429-440, 2009.

JONVILLE-BERA, A. P. et al. Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study. Br J Clin Pharmacol, v. 53, n. 2, p.207-210, 2002.

JORNET MONTANA, S. et al. [Detection and classification of medication errors at Joan XXIII University Hospital]. Farm Hosp, v. 28, n. 2, p.90-96, 2004.

JOSE, J.; RAO, P. G. M. Pattern of adverse drug reactions notified by spontaneous reporting in an Indian tertiary care teaching hospital. Pharmacological Research, v. 54, n. 3, p.226-233, 2006.

JOSHUA, L.; DEVI, P.; GUIDO, S. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. Pharmacoepidemiol Drug Saf, v. 18, n. 7, p.639-645, 2009.

JOVIC, Z. et al. Spontaneous reporting of adverse drug reactions at a department of Internal Medicine. Central European Journal of Medicine, v. 5, n. 3, p.338-346, 2010.

JUNTTI-PATINEN, L. et al. Drug-related visits to a district hospital emergency room. Basic Clin Pharmacol Toxicol, v. 98, n. 2, p.212-217, 2006.

JUNTTI-PATINEN, L.; NEUVONEN, P. J. Drug-related deaths in a university central hospital. Eur J Clin Pharmacol, v. 58, n. 7, p.479-482, 2002.

JYLHA, V.; SARANTO, K.; BATES, D. Preventable adverse drug events and their causes and contributing factors: the analysis of register data. *Int J Qual Health Care*, v. 23, n. 2, p.187-197, 2011.

KALE, A. et al. Adverse drug events caused by serious medication administration errors. *BMJ Qual Saf*, v., n., 2012.

KALISCH, L. M. et al. Prevalence of preventable medication-related hospitalizations in Australia: an opportunity to reduce harm. *Int J Qual Health Care*, v. 24, n. 3, p.239-249, 2012.

KANE-GILL, S. L. et al. Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, v. 40, n. 3, p.823-828, 2012.

KANE-GILL, S. L.; VAN DEN BOS, J.; HANDLER, S. M. Adverse drug reactions in hospital and ambulatory care settings identified using a large administrative database. *Ann Pharmacother*, v. 44, n. 6, p.983-993, 2010.

KARBAKHSH, M.; ZANDI, N. S. Pattern of poisoning in the elderly: an experience from Tehran. *Clin Toxicol (Phila)*, v. 46, n. 3, p.211-217, 2008.

KARPATHIOS, T. et al. Unintentional childhood poisoning in athens: a mirror of consumerism? *J Toxicol Clin Toxicol*, v. 35, n. 6, p.669-675, 1997.

KAUR, S.; ROBERTS, J. A.; ROBERTS, M. S. Evaluation of Medication-Related Problems in Medication Reviews: A Comparative Perspective (July/August). *Ann Pharmacother*, v., n., 2012.

KAUSHAL, R. et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*, v. 285, n. 16, p.2114-2120, 2001.

KAUSHAL, R. et al. Adverse Drug Events in Pediatric Outpatients. *Ambulatory Pediatrics*, v. 7, n. 5, p.383-389, 2007.

KAUSHAL, R. et al. Costs of adverse events in intensive care units. *Crit Care Med*, v. 35, n. 11, p.2479-2483, 2007.

KESSOMBOON, P.; PANARUNOTTHAI, S.; WONGKANARATANAKUL, P. Detecting adverse events in Thai hospitals using medical record reviews: agreement among reviewers. *J Med Assoc Thai*, v. 88, n. 10, p.1412-1418, 2005.

KHARE, M. et al. Poisoning in children--analysis of 250 cases. *J Postgrad Med*, v. 36, n. 4, p.203-206, 1990.

KILBRIDGE, P. M. et al. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc*, v. 13, n. 4, p.372-377, 2006.

- KIMLAND, E. et al. Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 14, n. 7, p.493-499, 2005.
- KIRKE, C. Medication safety in hospitals. *Irish Medical Journal*, v. 102, n. 10, 2009.
- KLARIN, I.; WIMO, A.; FASTBOM, J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population-based study of the very old. *Drugs Aging*, v. 22, n. 1, p.69-82, 2005.
- KLOPOTOWSKA, J. E. et al. Recognition of adverse drug events in older hospitalized medical patients. *Eur J Clin Pharmacol*, v., n., 2012.
- KNOPF, H.; DU, Y. Perceived adverse drug reactions among non-institutionalized children and adolescents in Germany. *Br J Clin Pharmacol*, v. 70, n. 3, p.409-417, 2010.
- KNUDSEN, P. et al. Preventing medication errors in community pharmacy: frequency and seriousness of medication errors. *Qual Saf Health Care*, v. 16, n. 4, p.291-296, 2007.
- KOH, Y.; FATIMAH, B. M.; LI, S. C. Therapy related hospital admission in patients on polypharmacy in Singapore: a pilot study. *Pharm World Sci*, v. 25, n. 4, p.135-137, 2003.
- KOH, Y.; KUTTY, F. B.; LI, S. C. Drug-related problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender. *Ther Clin Risk Manag*, v. 1, n. 1, p.39-48, 2005.
- KOLIOU, M. et al. The epidemiology of childhood poisonings in Cyprus. *European Journal of Pediatrics*, v. 169, n. 7, p.833-838, 2010.
- KONERI, R. et al. Drug-related hospitalizations at a tertiary level hospital in Bangalore: A prospective study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, v. 2, n. 2, p.736-740, 2008.
- KOPP, B. et al. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: Direct observation approach for detection. *Crit Care Med*, v. 34, n. 2, p.415-425, 2006.
- KOUETA, F. et al. [Acute accidental poisoning in children: aspects of their epidemiology, aetiology, and outcome at the Charles de Gaulle Paediatric Hospital in Ouagadougou (Burkina Faso)]. *Sante*, v. 19, n. 2, p.55-59, 2009.
- KRISTINSSON, J. et al. Acute poisonings in Iceland: A prospective nationwide study. *Clinical Toxicology*, v. 46, n. 2, p.126-132, 2008.

KUNAC, D. L. et al. Incidence, preventability, and impact of Adverse Drug Events (ADEs) and potential ADEs in hospitalized children in New Zealand: a prospective observational cohort study. *Paediatr Drugs*, v. 11, n. 2, p.153-160, 2009.

KUNAC, D. L.; REITH, D. M. Preventable medication-related events in hospitalised children in New Zealand. *N Z Med J*, v. 121, n. 1272, p.17-32, 2008.

LACOSTE-ROUSSILLON, C. et al. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: prospective study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 69, n., p.458-462, 2001.

LAFLEUR, J. et al. Prevalence of drug-related problems and cost-savings opportunities in medicaid high utilizers identified by a pharmacist-run drug regimen review center. *J Manag Care Pharm*, v. 12, n. 8, p.677-685, 2006.

LAGNAOUI, R. et al. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 56, n. 2, p.181-186, 2000.

LAI, M. W. et al. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol (Phila)*, v. 44, n. 6-7, p.803-932, 2006.

LAMPERT, M. L.; KRAEHENBUEHL, S.; HUG, B. L. Drug-related problems: evaluation of a classification system in the daily practice of a Swiss University Hospital. *Pharm World Sci*, v. 30, n. 6, p.768-776, 2008.

LAROCHE, M.-L. et al. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol*, v. 63, n. 2, p.177-186, 2007.

LAROCHE, M. L. et al. Effets indésirables médicamenteux aux urgences : une étude prospective au CHU de Limoges. *Journal Européen des Urgences*, v. 21, n. 2, p.64-69, 2008.

LATA, P. F.; MAINHARDT, M.; JOHNSON, C. A. Impact of nurse case manager-pharmacist collaboration on adverse-drug-event reporting. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 61, n. 5, p.483-487, 2004.

LAU, D. T. et al. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Archives of Internal Medicine*, v. 165, n. 1, p.68-74, 2005.

LE, J. et al. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics*, v. 118, n. 2, p.555-562, 2006.

LEAPE, L. L. et al. Systems-Analysis of Adverse Drug Events. *Jama-Journal of the American Medical Association*, v. 274, n. 1, p.35-43, 1995.

LEAPE, L. L. et al. The Nature of Adverse Events in Hospitalized-Patients - Results of the Harvard Medical-Practice Study-ii. *New England Journal of Medicine*, v. 324, n. 6, p.377-384, 1991.

LEENDERTSE, A. J. et al. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Archives of Internal Medicine*, v. 168, n. 17, p.1890-1896, 2008.

LEHMANN, L. S. et al. Iatrogenic events resulting in intensive care admission: frequency, cause, and disclosure to patients and institutions. *Am J Med*, v. 118, n. 4, p.409-413, 2005.

LEONE, R. et al. Identifying Adverse Drug Reactions Associated with Drug-Drug Interactions: Data Mining of a Spontaneous Reporting Database in Italy. *Drug Saf*, v. 33, n. 8, p.667-675, 2010.

LEONE, R. et al. Drug-related deaths: an analysis of the Italian spontaneous reporting database. *Drug Saf*, v. 31, n. 8, p.703-713, 2008.

LESSA, M. A.; BOCHNER, R. Análise das internações hospitalares de crianças menores de um ano relacionadas a intoxicações e efeitos adversos de medicamentos no Brasil. *Rev Bras Epidemiol*, v. 11, n. 4, p.660-674, 2008.

LETAIEF, M. et al. Adverse events in a Tunisian hospital: results of a retrospective cohort study. *International Journal for Quality in Health Care*, v. 22, n. 5, p.380-385, 2010.

LETRILLIART, L. et al. Postdischarge adverse drug reactions in primary care originating from hospital care in France - A nationwide prospective study. *Drug Safety*, v. 24, n. 10, p.781-792, 2001.

LEWINSKI, D. et al. Prevalence and safety-relevance of drug-related problems in German community pharmacies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 19, n. 2, p.141-149, 2010.

LEWIS, H. H. et al. Accidental poisoning in childhood. *S Afr Med J*, v. 76, n. 8, p.429-431, 1989.

LIEBER, N. S.; RIBEIRO, E. Adverse drug reactions leading children to the emergency department. *Rev Bras Epidemiol*, v. 15, n. 2, p.265-274, 2012.

LIFSHITZ, M.; GAVRILOV, V. Acute poisoning in children. *Isr Med Assoc J*, v. 2, n. 7, p.504-506, 2000.

LIGI, I. et al. Iatrogenic events in admitted neonates: a prospective cohort study. *Lancet*, v. 371, n. 9610, p.404-410, 2008.

- LIISANANTTI, J. H. et al. Contributing factors in self-poisoning leading to hospital admission in adolescents in northern Finland. *Subst Use Misuse*, v. 45, n. 9, p.1340-1350, 2010.
- LIN, Y. R. et al. Poison exposure and outcome of children admitted to a pediatric emergency department. *World Journal of Pediatrics*, v. 7, n. 2, p.143-149, 2011.
- LIPSHUTZ, A. K. et al. Medication errors associated with code situations in U.S. hospitals: direct and collateral damage. *Jt Comm J Qual Patient Saf*, v. 34, n. 1, p.1,46-56, 2008.
- LIU, A. L.; MC, D. T. D. Adverse events and complications among patients admitted to hospital in the home directly from the emergency department. *Emergency Medicine*, v. 14, n., p.400-405, 2002.
- LIU, Y.; WOLF, L. R.; ZHU, W. Epidemiology of adult poisoning at China Medical University. *J Toxicol Clin Toxicol*, v. 35, n. 2, p.175-180, 1997.
- LOZA CORTINA, C. Adverse drug reactions in area I of Asturias. *Anales Espanoles de Pediatría*, v. 49, n. 4, p.359-363, 1998.
- MACEDO, A. N. A. et al. Multiple drug exposure as a risk factor for the seriousness of adverse drug reactions. *J Nurs Manag*, v. 19, n. 3, p.395-399, 2011.
- MACKINNON, N. J. et al. Incident-event rate of preventable drug-related morbidity in older adults in Nova Scotia. *Canadian Journal of Geriatrics*, v. 9, n. 5, p.159-163, 2006.
- MACKINNON, N. J.; HEPLER, C. D. Indicators of preventable drug-related morbidity in older adults 2. Use within a managed care organization. *J Manag Care Pharm*, v. 9, n. 2, p.134-141, 2003.
- MACNAMARA, A. F.; RIYAT, M. S.; QUINTON, D. N. The changing profile of poisoning and its management. *J R Soc Med*, v. 89, n. 11, p.608-610, 1996.
- MADEIRA, S. et al. The diseases we cause: iatrogenic illness in a department of internal medicine. *Eur J Intern Med*, v. 18, n. 5, p.391-399, 2007.
- MAJOR, S. et al. Drug-related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon: incidence, associations, and relation to self-medicating behavior. *Clin Pharmacol Ther*, v. 64, n. 4, p.450-461, 1998.
- MALHOTRA, S. et al. Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. *British Medical Journal*, v. 77, n., p.703-707, 2001.

MANCHON, N. D. et al. [Incidence and severity of drug interactions in the elderly: a prospective study of 639 patients]. *Rev Med Interne*, v. 10, n. 6, p.521-525, 1989.

MANIAS, E. et al. Medication use across transition points from the emergency department: identifying factors associated with medication discrepancies. *Ann Pharmacother*, v. 43, n. 11, p.1755-1764, 2009.

MANNESSE, C. K. et al. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing*, v. 29, n. 1, p.35-39, 2000.

MANNESSE, C. K. et al. Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission: cross sectional study. *British Medical Journal*, v. 315, n. 7115, p.1057-1058, 1997.

MARBELLA, A. M. et al. Patient risk factors for medical injury: a case-control study. *BMJ Qual Saf*, v. 20, n. 2, p.187-193, 2011.

MARCLIN, J. P. et al. Medication errors among acutely ill and injured children treated in rural emergency departments. *Ann Emerg Med*, v. 50, n. 4, p.361-367, 367 e361-362, 2007.

MARCUM, Z. A. et al. Prevalence of Unplanned Hospitalizations Caused by Adverse Drug Reactions in Older Veterans. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 60, n. 1, p.34-41, 2012.

MARCUM, Z. A. et al. Prevalence of Potentially Preventable Unplanned Hospitalizations Caused by Therapeutic Failures and Adverse Drug Withdrawal Events Among Older Veterans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, v., n., 2012.

MARGONATO, F. B.; THOMSON, Z.; PAOLIELLO, M. M. Acute intentional and accidental poisoning with medications in a southern Brazilian city. *Cad. Saúde Pública*, v. 25, n. 4, p.849-856, 2009.

MARGONATO, F. B.; THOMSON, Z.; PAOLIELLO, M. M. B. Determinantes nas intoxicações medicamentosas agudas na zona urbana de um município do Sul do Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v. 24, n. 2, p.333-341, 2008.

MARQUES, L. A. M. et al. Acompanhamento Farmacoterapêutico de Pacientes na Farmácia-Escola da Universidade Federal de Alfenas. *Lat. Am. J. Pharm*, v. 28, n. 5, p.688-694, 2009.

MARTIN, T. C.; BRINKMAN, W. The spectrum of accidental childhood poisoning in the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica*, v. 12, n. 5, p.313-316, 2002.

MARTINEZ-CENGOTITABENGOA, M. et al. Adverse drug events in older adult: Development of a predictive model. *J Am Geriatr Soc*, v. 59, n. 9, p.1761-1763, 2011.

MARTINEZ-MIR, I. et al. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol*, v. 47, n. 6, p.681-688, 1999.

MARTÍNEZ QUEROL, C. et al. Polifarmacia en los adultos mayores. *Rev Cubana Med Gen Integr*, v. 21, n., 2005.

MARTINS, C. B.; DE ANDRADE, S. M.; DE PAIVA, P. A. [Accidental poisoning among children and adolescents in a county in southern Brazil]. *Cad. Saúde Pública*, v. 22, n. 2, p.407-414, 2006.

MARTYS, C. R. Adverse reactions to drugs in general practice. *British Medical Journal*, v. 2, n., p.1194-1197, 1979.

MASTROIANNI, P. D. C. et al. Contribuição do uso de medicamentos para a admissão hospitalar. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 45, n. 1, p.163-170, 2009.

MATLOW, A. G. et al. Adverse events among children in Canadian hospitals: The Canadian Paediatric Adverse Events Study. *CMAJ*, v. 184, n. 13, p.E709-E718, 2012.

MATOS, G. C.; ROZENFELD, S.; BORTOLETTO, M. E. Intoxicações medicamentosas em crianças menores de cinco anos. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.*, v. 2, n. 2, p.167-176, 2002.

MATOS, V. T. G. D. et al. Avaliação dos eventos tóxicos com medicamentos ocorridos em crianças no Estado de Mato Grosso do Sul. *Revista Brasileira de Toxicologia*, v. 21, n. 2, p.81-86, 2008.

MCDONNELL, P. J. et al. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 36, n. 9, p.1331-1336, 2002.

MCNICHOLL, B. P. Toxicity Awareness and Unintended Suicide in Drug Overdoses. *Archives of Emergency Medicine*, v. 9, n. 2, p.214-219, 1992.

MEDEIROS-NETTO, A. S.; MELO, F. B.; SILVA, W. B. Freqüência de problemas relacionados com medicamentos em pacientes que procuram o serviço de urgência de um hospital regional. *Seguimiento Farmacoterapéutico*, v. 3, n. 4, p.213-224, 2005.

MENDES, W. et al. The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. *Int J Qual Health Care*, v. 21, n. 4, p.279-284, 2009.

MENÉNDEZ-CONDE, C. P. et al. Adverse drug reactions which provoke hospital admission. Resultados negativos asociados al uso de medicamentos que motivan ingreso hospitalario, v. 35, n. 5, p.236-243, 2011.

MENENDEZ, M. D. et al. Impact of computerized physician order entry on medication errors. *Rev Calid Asist*, v. 27, n. 6, p.334-340, 2012.

MERINO, P. et al. Adverse events in Spanish intensive care units: the SYREC study. *International Journal for Quality in Health Care*, v. 24, n. 2, p.105-113, 2012.

MERT, E.; BILGIN, N. G. Demographical, aetiological and clinical characteristics of poisonings in Mersin, Turkey. *Human & Experimental Toxicology*, v. 25, n. 4, p.217-223, 2006.

MICHEL, P. et al. French national survey of inpatient adverse events prospectively assessed with ward staff. *Qual Saf Health Care*, v. 16, n. 5, p.369-377, 2007.

MILCH, C. et al. Voluntary Electronic Reporting of Medical Errors and Adverse Events: An Analysis of 92,547 Reports from 26 Acute Care Hospitals. *J Gen Intern Med*, v. 21, n. 2, p.165-170, 2006.

MJORNDAL, T. et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 11, n. 1, p.65-72, 2002.

MONTASTRUC, J.-L. et al. Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France. *Fundam Clin Pharmacol*, v. 16, n. 5, p.343-346, 2002.

MOORE, N. et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol*, v. 45, n. 3, p.301-308, 1998.

MOORE, T. J.; COHEN, M. R.; FURBERG, C. D. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Archives of Internal Medicine*, v. 167, n. 16, p.1752-1759, 2007.

MORAL, L. D. et al. Adverse drug reactions as the cause of visits to the Observational Emergency Department: a prospective analysis. *Ejhp Practice*, v. 16, n. 6, p.32-37, 2010.

MOREIRA, C. D. et al. A retrospective study of intoxications admitted to the university hospital/UFJF from 2000 to 2004. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, n. 3, p.879-888, 2010.

MORIMOTO, T. et al. Incidence of Adverse Drug Events and Medication Errors in Japan: the JADE Study. *Journal of General Internal Medicine*, v. 26, n. 2, p.148-153, 2011.

MOSCOSO-VELOZA, S. M. et al. Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital de Suba de Bogotá. *Revista Brasileira de Toxicologia*, v. 8, n. 2, p.209-217, 2006.

- MOTA, D. M. et al. [Profile of mortality by intoxication with medication in Brazil, 1996-2005: portrait of a decade]. *Cien Saude Colet*, v. 17, n. 1, p.61-70, 2012.
- MULROY, R. Iatrogenic disease in general practice: its incidence and effects. *Br Med J*, v. 2, n. 5863, p.407-410, 1973.
- MURFF, H. J. et al. Electronically screening discharge summaries for adverse medical events. *Journal of the American Medical Informatics Association*, v. 10, n. 4, p.339-350, 2003.
- NAESSENS, J. et al. Measuring hospital adverse events: assessing inter-rater reliability and trigger performance of the Global Trigger Tool. *International Journal for Quality in Health Care*, v. 22, n. 4, p.266-274, 2010.
- NASCIMENTO, Y. D. A.; CARVALHO, W. D. S.; ACURCIO, F. D. A. Drug-related problems observed in a pharmaceutical care service, Belo Horizonte, Brazil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 45, n. 2, p.321-330, 2009.
- NASO, C.; JENKINS, A. J.; YOUNGER 3RD, D. A study of drug detection in a postmortem pediatric population. *J Forensic Sci*, v. 53, n. 2, p.483-490, 2008.
- NAUN, C. A. et al. Can poison control data be used for pharmaceutical poisoning surveillance? *J Am Med Inform Assoc*, v. 18, n. 3, p.225-231, 2011.
- NEALE, G. et al. Recognising adverse events and critical incidents in medical practice in a district general hospital. *Clinical Medicine*, v. 6, n. 2, p.157-162, 2006.
- NEALE, G.; WOLOSHYNOWYCH, M.; VINCENT, C. Exploring the causes of adverse events in NHS hospital practice. *Journal of the Royal Society of Medicine*, v. 94, n. 7, p.322-330, 2001.
- NEBEKER, J. et al. High Rates of Adverse Drug Events in a Highly Computerized Hospital. *Arch Intern Med*, v. 165, n. 10, p.1111-1116, 2005.
- NGUYEN, J. K. et al. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother*, v. 4, n. 1, p.36-41, 2006.
- NISHTALA, P. S. et al. A retrospective study of drug-related problems in Australian aged care homes: medication reviews involving pharmacists and general practitioners. *J Eval Clin Pract*, v. 17, n. 1, p.97-103, 2011.
- NOBLAT, A. C. B. et al. Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. *Rev Assoc Med Bras*, v. 57, n. 1, p.42-45, 2011.

O'CONNOR, P. J. Differentials in poisoning rates of young Australian children according to residential location and geographical remoteness. *Inj Prev*, v. 11, n. 4, p.204-206, 2005.

OBRELI-NETO, P. R. et al. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: A prospective cohort study. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 15, n. 2, p.332-343, 2012.

OBRELI-NETO, P. R. et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v., n., p.1-10, 2012.

OCAMPO, J. M. et al. Adverse drug reactions and adverse drug events in elderly patients consulting a hospital emergency unit. *Colombia Medica*, v. 39, n. 2, p.135-146, 2008.

OEHME, A. K. et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalised Children in Germany Are Decreasing: Results of a Nine Year Cohort-Based Comparison. *PLoS One*, v. 7, n. 9, 2012.

OGILVIE, R. I.; RUEDY, J. Adverse drug reactions during hospitalization. *Canadian Medical Association Journal*, v. 97, n. 24, p.1450-1457, 1967.

OLADIMEJI, O. et al. Risk factors for self-reported adverse drug events among Medicare enrollees. *Ann Pharmacother*, v. 42, n. 1, p.53-61, 2008.

OLGUIN, H. J. et al. Unintentional poisoning with drugs in a Mexican pediatric population. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, v. 18, n., p.e156-160, 2011.

OLIVIER, P. et al. Hospitalizations because of Adverse Drug Reactions in Elderly Patients Admitted through the Emergency Department: A Prospective Survey. *Drugs Aging*, v. 26, n. 6, p.475-482, 2009.

ONDER, G. et al. Moderate alcohol consumption and adverse drug reactions among older adults. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 11, n. 5, p.385-392, 2002.

ONDER, G. et al. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 61, n. 5-6, p.453-459, 2005.

ONDER, G. et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*, v. 50, n. 12, p.1962-1968, 2002.

ONDER, G. et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Archives of Internal Medicine*, v. 170, n. 13, p.1142-1148, 2010.

OPRESCU, F. et al. Pediatric Poisonings and Risk Markers for Hospital Admission in a Major Emergency Department in Romania. *Maternal and Child Health Journal*, v. 16, n. 2, p.495-500, 2012.

OSHIKOYA, K. A. et al. Incidence and cost estimate of treating pediatric adverse drug reactions in Lagos, Nigeria. *Sao Paulo Medical Journal*, v. 129, n. 3, p.153-164, 2011.

OSHIKOYA, K. A. et al. Adverse drug reactions in Nigerian children. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*, v. 8, n. 2, p.81-88, 2007.

OTERO-LOPEZ, M. J. et al. [Preventable adverse drug events in hospitalized patients]. *Med Clin (Barc)*, v. 126, n. 3, p.81-87, 2006.

OTERO LOPEZ, M. J. et al. [Prevalence and factors associated with preventable adverse drug events leading to hospital admission]. *Farm Hosp*, v. 30, n. 3, p.161-170, 2006.

OTERO LOPEZ, M. J. et al. Preventable adverse drug events in a hospital Emergency Department. *Revista Clinica Espanola*, v. 199, n. 12, p.796-805, 1999.

PAGE II, R. L.; MARK RUSCIN, J. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, v. 4, n. 4, p.297-305, 2006.

PALANISAMY, S.; ARUL KUMARAN, K. S. G.; RAJASEKARAN, A. A study on assessment, monitoring, documentation and reporting of adverse drug reactions at a multi-specialty tertiary care teaching hospital in south India. *International Journal of PharmTech Research*, v. 1, n. 4, p.1519-1522, 2009.

PARK, S. et al. Evaluation of adverse drug reactions in medical intensive care units. *Eur J Clin Pharmacol*, v., n., 2012.

PASSARELLI, M. C. G.; FILHO, W. J. Reações adversas a medicamentos em idosos: como prevê-las? *einstein*, v. 5, n. 3, p.246-251, 2007.

PASSARELLI, M. C. G.; JACOB, W.; FIGUERAS, A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population - Inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs & Aging*, v. 22, n. 9, p.767-777, 2005.

PATEL, H. et al. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol*, v. 7, n., p.9-9, 2007.

PATEL, K. J. et al. Evaluation of the prevalence and economic burden of adverse drug reactions presenting to the medical emergency department of a tertiary referral centre: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol*, v. 7, n., p.8-8, 2007.

PATEL, M. J. et al. Drug overdose: a wake up call! Experience at a tertiary care centre in Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc*, v. 58, n. 6, p.298-301, 2008.

PATTANAIK, S. et al. Evaluation of cost of treatment of drug-related events in a tertiary care public sector hospital in Northern India: a prospective study. *Br J Clin Pharmacol*, v. 67, n. 3, p.363-369, 2009.

PAWLOWICZ, U. et al. Epidemiological study of acute poisoning in children: a 5-year retrospective study in the Paediatric University Hospital in Bialystok, Poland. *Emerg Med J*, v., n., 2012.

PEARN, J. et al. Accidental poisoning in childhood: five year urban population study with 15 year analysis of fatality. *Br Med J (Clin Res Ed)*, v. 288, n. 6410, p.44-46, 1984.

PEREZ-BLANCO, V. et al. Adverse drug reactions recorded in the Minimum Basic Data Set of the Hospital la Paz in 2003. *Rev Calid Asist*, v. 19, n. 7, p.433-436, 2004.

PETERSEN, L. A. et al. Does housestaff discontinuity of care increase the risk for preventable adverse events? *Ann Intern Med*, v. 121, n. 11, p.866-872, 1994.

PETRIDOU, E. et al. Risk factors for childhood poisoning: a case-control study in Greece. *Inj Prev*, v. 2, n. 3, p.208-211, 1996.

PFAFFENBACH, G.; CARVALHO, O. M.; BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos com determinantes da admissão hospitalar. *Rev Assoc Med Bras*, v. 48, n. 3, p.237-241, 2002.

PHILLIPS, J. et al. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. *Am J Health Syst Pharm*, v. 58, n. 19, p.1835-1841, 2001.

PICONE, D. M. et al. Predictors of medication errors among elderly hospitalized patients. *Am J Med Qual*, v. 23, n. 2, p.115-127, 2008.

PIERCEFIELD, E. et al. Increase in unintentional medication overdose deaths: Oklahoma, 1994-2006. *Am J Prev Med*, v. 39, n. 4, p.357-363, 2010.

PINILLA, J. et al. Case-control analysis of the financial cost of medication errors in hospitalized patients. *Eur J Health Econ*, v. 7, n. 1, p.66-71, 2006.

PIRMOHAMED, M. et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*, v. 329, n., p.15-19, 2004.

POLIVKA, B. J.; CASAVANT, M.; BAKER, S. D. Factors associated with healthcare visits by young children for nontoxic poisoning exposures. *J Community Health*, v. 35, n. 6, p.572-578, 2010.

PORTER, J.; JICK, H. Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA*, v. 237, n. 9, p.879-881, 1977.

POURSEYED, S. et al. Adverse drug reactions in patients in an Iranian department of internal medicine. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, v., n., p.104-110, 2009.

POUYANNE, P. et al. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *British Medical Journal*, v. 320, n. 7241, p.1036-1036, 2000.

QUENEAU, P. et al. Emergency-department visits cause by adverse-drug events: Incidence in a French survey; preventability and useless costs. *JEUR*, v. 21, n. 1, p.22-28, 2008.

QUENEAU, P. et al. Emergency department visits caused by adverse drug events - Results of a French survey. *Drug Safety*, v. 30, n. 1, p.81-88, 2007.

QUENEAU, P. et al. [Adverse drug effects: a prospective study by Apnet performed in seven emergency care units in France: propositions for preventive measures]. *Ann Pharm Fr*, v. 63, n. 2, p.131-142, 2005.

RAJAKANNAN, T. et al. Cost of Adverse Drug Reactions in a South Indian Tertiary Care Teaching Hospital. *J Clin Pharmacol*, v. 52, n. 4, p.559-565, 2012.

RAJKA, T. et al. Acute child poisonings in Oslo: a 2-year prospective study. *Acta Paediatrica*, v. 96, n. 9, p.1355-1359, 2007.

RAJU, T. N. et al. Medication errors in neonatal and paediatric intensive-care units. *Lancet*, v. 2, n. 8659, p.374-376, 1989.

RAMESH, M.; PANDIT, J.; PARTHASARATHI, G. Adverse drug reactions in a South Indian hospital - Their severity and cost involved. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 12, n. 8, p.687-692, 2003.

RAMÍREZ S, M. S.; MUJICA, Y. A.; PASCUZZO L, C. Estudio retrospectivo de las reacciones adversas a los medicamentos en dos hospitales de Barquisimeto: Título Resumido: RAM en pacientes hospitalizados. *Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel*, v. 36, n. 2, p.18-43, 2005.

RAMOS, C. L. et al. Risk factors contributing to childhood poisoning. *J Pediatr (Rio J)*, v. 86, n. 5, p.435-440, 2010.

RAMOS, C. L.; TARGA, M. B.; STEIN, A. T. [Caseload of poisoning among children treated by the Rio Grande do Sul State Toxicology Information Center (CIT/RS), Brazil]. *Cad. Saúde Pública*, v. 21, n. 4, p.1134-1141, 2005.

RAMOS LINARES, S. et al. Incidence rate of adverse drug effects in a hospital emergency unit and its associated factors. *Farm Hosp*, v. 34, n. 6, p.271-278, 2010.

RAMSAY, L. E.; FREESTONE, S.; SILAS, J. H. Drug-related acute medical admissions. *Hum Toxicol*, v. 1, n. 4, p.379-386, 1982.

RASCHETTI, R. et al. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 54, n. 12, p.959-963, 1999.

RASHED, A. N. et al. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 68, n., p.801-810, 2011.

RASK, K. J. et al. Can an algorithm for appropriate prescribing predict adverse drug events? *Am J Manag Care*, v. 11, n. 3, p.145-151, 2005.

RAUT, A. et al. Incidence, severity and financial burden associated with adverse drug reactions in medicine inpatients. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, v. 4, n. SUPPL. 2, p.107-111, 2011.

RAY, S. et al. Prospective Observational Evaluation of Incidences and Implications of Drug-Drug Interactions Induced Adverse Drug Reactions in Critically Ill Patients. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 72, n. 6, p.787-U126, 2010.

REIS, A. M. M.; CASSIANI, S. H. D. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 67, n. 6, p.625-632, 2011.

REIS, A. M. M.; CASSIANI, S. H. D. B. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *CLINICS*, v. 66, n. 1, p.9-15, 2011.

REPETTO, M. R. Epidemiology of poisoning due to pharmaceutical products, Poison Control Centre, Seville, Spain. *Eur J Epidemiol*, v. 13, n. 3, p.353-356, 1997.

REQUENA, J. et al. [Clinical safety paediatric patients]. *Rev Calid Asist*, v. 26, n. 6, p.353-358, 2011.

RESAR, R. K. et al. A trigger tool to identify adverse events in the intensive care unit. *Jt Comm J Qual Patient Saf*, v. 32, n. 10, p.585-590, 2006.

RIVKIN, A. Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm*, v. 64, n. 17, p.1840-1843, 2007.

RODENBURG, E.; STRICKER, B.; VISSER, L. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol*, v. 71, n. 1, p.95-104, 2011.

ROGERS, S. et al. Medication-related admissions in older people: a cross-sectional, observational study. *Drugs Aging*, v. 26, n. 11, p.951-961, 2009.

ROMEU, G. A. et al. Notificação de reações adversas em um hospital sentinel em Fortaleza - Ceará. *R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo*, v. 2, n. 1, p.5-9, 2011.

ROQUE, K. E.; MELO, E. C. P. Adjustment of evaluation criteria of adverse drug events for use in a public hospital in the state of Rio de Janeiro. *Rev Bras Epidemiol*, v. 13, n. 4, p.607-619, 2010.

ROSTIN, M.; PASCAUD, A.; LAUQUE, D. An intensive survey of adverse drug reactions in a medical admissions department. *Revue de Medecine Interne*, v. 8, n. 2, p.173-179, 1987.

ROTH, M. T. et al. Racial disparities in the quality of medication use in older adults: baseline findings from a longitudinal study. *J Gen Intern Med*, v. 25, n. 3, p.228-234, 2010.

\_\_\_\_\_. Racial Disparities in Quality of Medication Use in Older Adults: Findings From a Longitudinal Study. *Am J Geriatr Pharmacother*, v., n., 2011.

ROTH, M. T. et al. The quality of medication use in older adults: methods of a longitudinal study. *Am J Geriatr Pharmacother*, v. 6, n. 4, p.220-233, 2008.

ROTHSCHILD, J. M. et al. Medication errors recovered by emergency department pharmacists. *Ann Emerg Med*, v. 55, n. 6, p.513-521, 2010.

ROTHSCHILD, J. M. et al. Analysis of medication-related malpractice claims: causes, preventability, and costs. *Arch Intern Med*, v. 162, n. 21, p.2414-2420, 2002.

ROTHSCHILD, J. M. et al. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med*, v. 33, n. 8, p.1694-1700, 2005.

ROTENKOLBER, D.; HASFORD, J.; STAUSBERG, J. Costs of adverse drug events in german hospitals-a microcosting study. *Value Health*, v. 15, n. 6, p.868-875, 2012.

ROTTENKOLBER, D. et al. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v., n., 2011.

ROUGHEAD, E. E.; BARRATT, J. D.; GILBERT, A. L. Medication-related problems commonly occurring in an Australian community setting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 13, n. 2, p.83-87, 2004.

ROULET, L. et al. Assessment of adverse drug event recognition by emergency physicians in a French teaching hospital. *Emerg Med J*, v., n., 2012.

ROZENFELD, S. Drug adverse events in hospitals in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Saude Publica*, v. 41, n. 1, p.108-115, 2007.

ROZENFELD, S. et al. Adverse effects from drugs in a public hospital: pilot study. *Revista De Saude Publica*, v. 43, n. 5, p.887-890, 2009.

ROZICH, J.; HARADEN, C.; RESAR, R. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care*, v. 12, n. 3, p.194-200, 2003.

RUIZ, B. et al. Factors predicting hospital readmissions related to adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 64, n. 7, p.715-722, 2008.

RUPAWALA, A.; KSHIRSAGAR, N.; GOVTAY, N. A retrospective analysis of adverse events in the elderly in a tertiary referral center in Mumbai (Bombay), India. *Indian Journal of Medical Sciences*, v. 63, n. 5, p.167-173, 2009.

SAAB, Y. B. et al. Inappropriate medication use in elderly Lebanese outpatients - Prevalence and risk factors. *Drugs & Aging*, v. 23, n., p.743-752, 2006.

SAKUMA, M. et al. Epidemiology of potentially inappropriate medication use in elderly patients in Japanese acute care hospitals. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 20, n., p.386-392, 2011.

SALMERON-GARCIA, A. et al. Detection of adverse drug reactions through the minimum basic data set. *Pharm World Sci*, v. 32, n. 3, p.322-328, 2010.

SAMARTIN, M. U. Analysis of medication-related problems detected after bringing a pharmacist onto the emergency department staff. *Emergencias*, v. 24, n. 2, p.96-100, 2012.

SAMOY, L. et al. Drug-Related Hospitalizations in a Tertiary Care Internal Medicine Service of a Canadian Hospital: A Prospective Study. *Pharmacotherapy*, v. 26, n. 11, p.1578-1586, 2006.

SANCHEZ MUÑOZ-TORRERO, J. F. et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. European Journal of Clinical Pharmacology, v. 66, n., p.1257-1264, 2010.

SANCHEZ MUÑOZ, L. A. et al. [Usefulness of MBDS in detection of adverse drug events]. An Med Interna, v. 24, n. 3, p.113-119, 2007.

SANGSTER, G.; MCCULLOCH, D. K.; LAWSON, A. A. Medically serious self-poisoning in West Fife, 1970-1979. Clin Toxicol, v. 18, n. 8, p.1005-1014, 1981.

SANTAMARÍA-PABLOS, A. et al. Negative results related to drugs required in hospitalisation. Resultados negativos asociados con medicamentos como causa de ingreso hospitalario, v. 33, n. 1, p.12-25, 2009.

SANTELL, J. et al. Medication Errors: Experience of the United States Pharmacopeia (USP) MEDMARX Reporting System. J Clin Pharmacol, v. 43, n. 7, p.760-767, 2003.

SANTELL, J. P. et al. Medication errors resulting from computer entry by nonprescribers. Am J Health Syst Pharm, v. 66, n. 9, p.843-853, 2009.

SANTOS, D. B.; COELHO, H. L. L. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, v. 15, n., p.635-640, 2006.

SANTOS, L. et al. Adverse drug reactions in general pediatrics units of a University Hospital. Latin American Journal of Pharmacy, v. 28, n., p.695-699, 2009.

SANTOS MUÑOZ, L.; MARTÍNEZ PADRÓN, L. M. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos. Matanzas. 2005-2009. Revista Médica Electrónica, v. 33, n. 4, p.423-429, 2011.

SANTOS, R. M. D.; SETTE, I. M. F.; BELÉM, L. D. F. Drug use by elderly inpatients of a philanthropic hospital. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 47, n. 2, p.391-398, 2011.

SARI, A. B. A.; CRACKNELL, A.; SHELDON, T. A. Incidence, preventability and consequences of adverse events in older people: results of a retrospective case-note review. Age and Ageing, v. 37, n. 3, p.265-269, 2008.

SARI, A. B. A. et al. Extent, nature and consequences of adverse events: results of a retrospective casenote review in a large NHS hospital. Quality & Safety in Health Care, v. 16, n. 6, p.434-439, 2007.

SARKAR, U. et al. Adverse Drug Events in U.S. Adult Ambulatory Medical Care. HSR: Health Services Research, v. 46, n. 5, p.1517-1533, 2011.

- SAWALHA, A. F. et al. Analysis of the pattern of acute poisoning in patients admitted to a governmental hospital in Palestine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, v. 107, n. 5, p.914-918, 2010.
- SCHADE, C. et al. Improving Self-Reporting of Adverse Drug Events in a West Virginia Hospital. *American College of Medical Quality*, v. 21, n. 5, p.335-341, 2006.
- SCHILLIE, S. F. et al. Medication Overdoses Leading to Emergency Department Visits Among Children. *American Journal of Preventive Medicine*, v. 37, n. 3, p.181-187, 2009.
- SCHIRM, E. et al. Reported adverse drug reactions and their determinants in Dutch children outside the hospital. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 13, n. 3, p.159-165, 2004.
- SCHNEEWEISS, S. et al. First results from an intensified monitoring system to estimate drug related hospital admissions. *Br J Clin Pharmacol*, v. 52, n. 2, p.196-200, 2001.
- SCHNEEWEISS, S. et al. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 58, n. 4, p.285-291, 2002.
- SCHULER, J. et al. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wiener Klinische Wochenschrift*, v. 120, n. 23-24, p.733-741, 2008.
- SCHWAKE, L. et al. Adverse drug reactions and deliberate self-poisoning as cause of admission to the intensive care unit: a 1-year prospective observational cohort study. *Intensive Care Medicine*, v. 35, n. 2, p.266-274, 2009.
- SENST, B. et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *American Society of Health-System Pharmacists*, v. 58, n. 12, p.1126-1132, 2001.
- SETLIK, J.; HO, M.; BOND, G. R. Emergency department use after pediatric pharmaceutical ingestion: comparison of two national databases. *Clin Toxicol (Phila)*, v. 48, n. 1, p.64-67, 2010.
- SEYNAEVE, S. et al. Adverse Drug Events in Intensive Care Units: A Cross-Sectional Study of Prevalence and Risk Factors. *American Journal of Critical Care*, v. 20, n. 6, p.E131-E140, 2011.
- SHAH, K.; BARKER, K. A. Out-of-hospital medication errors: a 6-year analysis of the national poison data system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 18, n. 11, p.1080-1085, 2009.

- SHAH, N. G. et al. The influence of living along the U.S.-Mexico border on unintentional drug overdose death, New Mexico (USA), 2005-2009. *Drug Alcohol Depend*, v., n., 2012.
- SHAW, R. et al. Adverse events and near miss reporting in the NHS. *Quality and Safety in Health Care*, v. 14, n. 4, p.279-283, 2005.
- SHEPHERD, G.; KLEIN-SCHWARTZ, W.; PHARMD, M. P. H. Accidental and Suicidal Adolescent Poisoning Deaths in the United States, 1979-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*, v. 152, n. 12, p.1181-1185, 1998.
- SHIN, Y. S. et al. Spontaneous reporting of adverse drug events by Korean regional pharmacovigilance centers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 18, n. 10, p.910-915, 2009.
- SIKDAR, K. C. et al. Adverse drug events in adult patients leading to emergency department visits. *Ann Pharmacother*, v. 44, n. 4, p.641-649, 2010.
- SIKDAR, K. C. et al. Adverse drug events among children presenting to a hospital emergency department in Newfoundland and Labrador, Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 19, n. 2, p.132-140, 2010.
- SILVA, A. E. B. C. et al. Eventos adversos a medicamentos em um hospital sentinela do Estado de Goiás, Brasil. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 19, n. 2, p.378-386, 2011.
- SINGH, H. et al. The incidence and nature of drug-related hospital admission: A 6-month observational study in a tertiary health care hospital. *J Pharmacol Pharmacother*, v. 2, n. 1, p.17-20, 2011.
- SINNO, D. et al. The pattern of self-poisoning among Lebanese children and adolescents in two tertiary care centres in Lebanon. *Acta Paediatrica*, v. 98, n. 6, p.1044-1048, 2009.
- SKARUPSKI, K. A.; MRVOS, R.; KRENZELOK, E. P. A profile of calls to a poison information center regarding older adults. *Journal of Aging and Health*, v. 16, n. 2, p.228-247, 2004.
- SKVRCE, N. M. et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croatian Medical Journal*, v. 52, n. 5, p.604-614, 2011.
- SMITH, C. C. et al. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines. *Br J Clin Pharmacol*, v. 42, n. 4, p.423-429, 1996.

SMITH, K. M. et al. Drug-related problems in emergency department patients. *Am J Health Syst Pharm*, v. 54, n. 3, p.295-298, 1997.

SMITH, M.; GIULIANO, M. R.; STARKOWSKI, M. P. In Connecticut: improving patient medication management in primary care. *Health Aff (Millwood)*, v. 30, n. 4, p.646-654, 2011.

SNYDER, R. A.; FIELDS, W. A model for medication safety event detection. *International Journal for Quality in Health Care*, v. 22, n. 3, p.179-186, 2010.

SOMERS, A. et al. Contribution of drug related problems to hospital admission in the elderly. *J Nutr Health Aging*, v. 14, n. 6, p.477-482, 2010.

SONG, K. J.; SHIN, S. D.; CONE, D. C. Socioeconomic status and severity-based incidence of poisoning: a nationwide cohort study. *Clin Toxicol (Phila)*, v. 47, n. 8, p.818-826, 2009.

SOOP, M. et al. The incidence of adverse events in Swedish hospitals: a retrospective medical record review study. *International Journal for Quality in Health Care*, v. 21, n. 4, p.285-291, 2009.

SORODOC, V. et al. Epidemiology of acute drug poisoning in a tertiary center from Iasi County, Romania. *Hum Exp Toxicol*, v. 30, n. 12, p.1896-1903, 2011.

SRIRAM, S. et al. Prevalence of adverse drug reactions at a private tertiary care hospital in south India. *Journal of Research in Medical Sciences*, v. 16, n. 1, p.16-25, 2011.

STAFFORD, A. C. et al. Drug-related problems identified in medication reviews by Australian pharmacists. *Pharm World Sci*, v. 31, n. 2, p.216-223, 2009.

STANTON, L. A. et al. Drug-related admissions to an Australian hospital. *J Clin Pharm Ther*, v. 19, n. 6, p.341-347, 1994.

STAUSBERG, J.; HASFORD, J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res*, v. 11, n., p.134-134, 2011.

STHENEUR, C. et al. Medication errors in pediatric inpatients: a multicentric prospective study. *Archives De Pediatrie*, v. 13, n. 10, p.1294-1298, 2006.

SUH, D. C. et al. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother*, v. 34, n. 12, p.1373-1379, 2000.

SUT, N.; MEMIS, D. Intensive care costs of acute poisoning cases. *Clin Toxicol (Phila)*, v. 46, n. 5, p.457-460, 2008.

- SZEKENDI, M. et al. Active surveillance using electronic triggers to detect adverse events in hospitalized patients. *Qual Saf Health Care*, v. 15, n. 3, p.184-190, 2006.
- TAFRESHI, M. J. et al. Medication-related visits to the emergency department: prospective study. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 33, n., p.1252-1257, 1999.
- TAGWIREYI, D.; BALL, D. E.; NHACHI, C. F. Poisoning in Zimbabwe: a survey of eight major referral hospitals. *J Appl Toxicol*, v. 22, n. 2, p.99-105, 2002.
- TAKATA, G. S. et al. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics*, v. 121, n. 4, p.e927-935, 2008.
- TARAVILLA-CERDAN, B. et al. [Tracing the map of medication errors outside the hospital environment in the Madrid Community]. *Aten Primaria*, v. 43, n. 12, p.648-655, 2011.
- TAYLOR, B. et al. Do Medical Inpatients Who Report Poor Service Quality Experience More Adverse Events and Medical Errors? *Med Care*, v. 46, n., p.224-228, 2006.
- TEGEDER, I. et al. Retrospective analysis of the frequency and recognition of adverse drug reactions by means of automatically recorded laboratory signals. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 47, n. 5, p.557-564, 1999.
- TEMPLE, M. E. et al. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf*, v. 27, n. 11, p.819-829, 2004.
- THIESSARD, F. et al. Trends in Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports to the French Pharmacovigilance System (1986-2001). *Drug Safety*, v. 28, n. 8, p.731-740, 2005.
- THOMAS, E. et al. Hospital Ownership and Preventable Adverse Events. *J Gen Intern Med*, v. 15, n. 4, p.211-219, 2000.
- THOMAS, E. J.; BRENNAN, T. A. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. *British Medical Journal*, v. 320, n. 7237, p.741-744, 2000.
- THOMAS, E. J. et al. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. *Medical Care*, v. 38, n. 3, p.261-271, 2000.
- THOMAS, L. et al. Medication errors management process in hospital: a 6-month pilot study. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, v. 25, n., p.768-775, 2011.

TIPPING, B.; KALULA, S.; BADRI, M. The burden and risk factors for adverse drug events in older patients - a prospective cross-sectional study. *Samj South African Medical Journal*, v. 96, n. 12, p.1255-1259, 2006.

TOMAS, S. et al. Adverse events related to Spanish hospital emergency department care: the EVADUR study. *Emergencias*, v. 22, n. 6, p.415-428, 2010.

TRAN, C. et al. Gender Differences in Adverse Drug Reactions. *I Clin Pharmacol*, v. 38, n., p.1003-1009, 1998.

TRIBINO, G. et al. [Direct costs and clinical aspects of adverse drug reactions in patients admitted to a level 3 hospital internal medicine ward]. *Biomedica*, v. 26, n. 1, p.31-41, 2006.

TRIFIRO, G. et al. Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 14, n. 5, p.333-340, 2005.

TSALKIDIS, A. et al. Acute poisoning among children admitted to a regional university hospital in Northern Greece. *Cent Eur J Public Health*, v. 18, n. 4, p.219-223, 2010.

TSANG, C. et al. Recording of adverse events in English general practice: analysis of data from electronic patient records. *Informatics in Primary Care*, v. 18, n., p.117-124, 2010.

TUMWIKIRIZE, W. A. et al. Adverse drug reactions in patients admitted on internal medicine wards in a district and regional hospital in Uganda. *Afr Health Sci*, v. 11, n. 1, p.72-78, 2011.

TUNDIA, N. L.; HEATON, P. C.; KELTON, C. M. L. The national burden of E-code-identified adverse drug events among hospitalized children using a national discharge database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 20, n. 8, p.866-878, 2011.

TZIMENATOS, L.; BOND, G. R. Severe injury or death in young children from therapeutic errors: a summary of 238 cases from the American Association of Poison Control Centers. *Clin Toxicol (Phila)*, v. 47, n. 4, p.348-354, 2009.

UFER, M.; KIMLAND, E.; BERGMAN, U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 13, n. 3, p.147-152, 2004.

UGWU, G. I. et al. Childhood poisoning in warri, niger delta, nigeria: A ten year retrospective study. *African Journal of Primary Health Care and Family Medicine*, v. 4, n. 1, p.13-13, 2012.

ULFVARSON, J. et al. Nurses are increasingly involved in pharmacovigilance in Sweden+. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 16, n. 5, p.532-537, 2007.

VAN DER HOOFT, C. S. et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 17, n. 4, p.365-371, 2008.

VAN DER HOOFT, C. S. et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf*, v. 29, n. 2, p.161-168, 2006.

VAN DOORMAAL, J. E. et al. Medication errors: the impact of prescribing and transcribing errors on preventable harm in hospitalised patients. *Quality & Safety in Health Care*, v. 18, n. 1, p.22-27, 2009.

VARALLO, F. R. et al. Safety Assessment of Potentially Inappropriate Medications (PIM) use in Older People and the Factors Associated with Hospital Admission. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 14, n. 2, p.283-290, 2011.

VASSILEV, Z. P. et al. Evaluation of adverse drug reactions reported to a poison control center between 2000 and 2007. *Am J Health Syst Pharm*, v. 66, n. 5, p.481-487, 2009.

VEEHOF, L. J. G. et al. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 55, n. 7, p.533-536, 1999.

VENTURA, M. T. et al. Adverse drug reactions as the cause of emergency department admission: focus on the elderly. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, v. 32, n. 3, p.426-429, 2010.

VIKTIL, K. et al. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 63, n. 2, p.187-195, 2007.

VILA, A. et al. Prospective multicenter study of adverse drug reactions in hospitalized elderly patients. *Medicina Clinica*, v. 120, n., p.613-618, 2003.

VILKE, G. M. et al. Pediatric Poisonings in Children Younger Than Five Years Responded to by Paramedics. *Journal of Emergency Medicine*, v. 41, n. 3, p.265-269, 2011.

VON EULER, M. et al. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 15, n. 3, p.179-184, 2006.

WALLERSTEDT, S. M.; BRUNLOF, G.; SUNDSTROM, A. Rates of Spontaneous Reports of Adverse Drug Reactions for Drugs Reported in Children A Cross-

Sectional Study with Data from the Swedish Adverse Drug Reaction Database and the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Safety*, v. 34, n. 8, p.669-682, 2011.

WANG, H. et al. Tort Claims and Adverse Events in Emergency Medical Services. *Ann Emerg Med*, v. 52, n., p.256-262, 2008.

WASSERFALLEN, J. B. et al. Rate, type, and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. *European Journal of Internal Medicine*, v. 12, n., p.442-447, 2001.

WAWRUCH, M. et al. Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr*, v. 48, n. 2, p.186-190, 2009.

WEHRLE, P. F. et al. The epidemiology of accidental poisoning in an urban population. II. Prevalence and distribution of poisoning. *Am J Public Health Nations Health*, v. 50, n., p.1925-1933, 1960.

WEINGART, S. et al. What Can Hospitalized Patients Tell Us About Adverse Events? Learning from Patient-Reported Incidents. *J Gen Intern Med*, v. 20, n., p.830-836, 2005.

WEINGART, S. N. et al. Patient-reported medication symptoms in primary care. *Archives of Internal Medicine*, v. 165, n. 2, p.234-240, 2005.

WEINGART, S. N.; SHIP, A. N.; ARONSON, M. D. Confidential clinician-reported surveillance of adverse events among medical inpatients. *J Gen Intern Med*, v. 15, n. 7, p.470-477, 2000.

WEISS, J. et al. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. *Pediatrics*, v. 110, n. 2 Pt 1, p.254-257, 2002.

WESTER, K. et al. Spontaneously reported fatal suspected adverse drug reactions: a 10-year survey from Sweden+. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 16, n., p.173-180, 2007.

WESTER, K. et al. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 65, n. 4, p.573-579, 2008.

WESTERLUND, M.; BRANSTAD, J. O.; WESTERLUND, T. Medicine-taking behaviour and drug-related problems in adolescents of a Swedish high school. *Pharm World Sci*, v. 30, n. 3, p.243-250, 2008.

WIDAGDO, I. S.; NYFORT-HANSEN, K.; KOWALSKI, S. R. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Elderly Hospitalised Patients. *Journal of Pharmacy Practice & Research*, v. 41, n., p.122-125, 2011.

WILSON, R. M. et al. Patient safety in developing countries: retrospective estimation of scale and nature of harm to patients in hospital. *British Medical Journal*, v. 344, n., p.NIL\_0001-NIL\_0014, 2012.

WINTERSTEIN, A. et al. Nature and causes of clinically significant medication errors in a tertiary care hospital. *American Society of Health-System Pharmacists*, v. 61, n., p.1908-1916, 2004.

WOHRL, S.; VIGL, K.; STINGL, G. Patients with drug reactions - Is it worth testing? *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 61, n. 8, p.928-934, 2006.

WOLF, Z. R.; HICKS, R.; SEREMBUS, J. F. Characteristics of medication errors made by students during the administration phase: a descriptive study. *J Prof Nurs*, v. 22, n. 1, p.39-51, 2006.

WOODS, C. G. et al. Adverse reactions to drugs in children. *BMJ*, v. 294, n., p.869-870, 1987.

WRIGHT, A. et al. Preventability of adverse drug events involving multiple drugs using publicly available clinical decision support tools. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 69, n. 3, p.221-227, 2012.

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.

WU, T. Y. et al. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med*, v. 103, n. 6, p.239-250, 2010.

WU, W.; PANTALEO, N. Evaluation of outpatient adverse drug reactions leading to hospitalization. *American Society of Health-System Pharmacists*, v. 60, n. 3, p.253-259, 2003.

WYSOWSKI, D. K. Surveillance of prescription drug-related mortality using death certificate data. *Drug Saf*, v. 30, n. 6, p.533-540, 2007.

XIANG, Y. et al. ED visits for drug-related poisoning in the United States, 2007. *Am J Emerg Med*, v. 30, n. 2, p.293-301, 2012.

YANG, C. C. et al. Children poisoning in Taiwan. *Indian J Pediatr*, v. 64, n. 4, p.469-483, 1997.

YEE, J. L.; HASSETT, N. K.; SCHREIBER, D. H. Drug-related emergency department visits in an elderly veteran population. *Ann Pharmacother*, v. 39, n. 12, p.1990-1995, 2005.

- YIP, W. L. et al. An Epidemiological Study of Paediatric Poisoning in Hong Kong. *Hong Kong Journal of Paediatrics*, v. 16, n. 1, p.25-31, 2011.
- ZAAL, R. J. et al. Comparison of potential risk factors for medication errors with and without patient harm. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 19, n. 8, p.825-833, 2010.
- ZANDIEH, S. O. et al. Risk factors in preventable adverse drug events in pediatric outpatients. *Journal of Pediatrics*, v. 152, n. 2, p.225-231, 2008.
- ZAPATERO GAVIRIA, A. et al. [Adverse drug events in patients hospitalized in internal medicine]. *Rev Clin Esp*, v. 210, n. 6, p.263-269, 2010.
- ZARGARZADEH, A. H.; EMAMI, M. H.; HOSSEINI, F. Drug-related hospital admissions in a generic pharmaceutical system. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, v. 34, n. 5-6, p.494-498, 2007.
- ZED, P. J. et al. Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ*, v. 178, n. 12, p.1563-1569, 2008.
- ZEGERS, M. et al. Design of a retrospective patient record study on the occurrence of adverse events among patients in Dutch hospitals. *BMC health services research*, v. 7, 2007.
- ZEGERS, M. et al. Adverse events and potentially preventable deaths in Dutch hospitals: results of a retrospective patient record review study. *Quality & Safety in Health Care*, v. 18, n. 4, p.297-U279, 2009.
- ZHAN, C. et al. Ambulatory care visits for treating adverse drug effects in the United States, 1995-2001. *Jt Comm J Qual Patient Saf*, v. 31, n. 7, p.372-378, 2005.
- ZHANG, M. et al. Repeat adverse drug reactions causing hospitalization in older Australians: a population-based longitudinal study 1980-2003. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 63, n. 2, p.163-170, 2007.
- ZHANG, M. et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ*, v. 338, 2009.
- ZHOU, L. et al. Poisoning deaths in Central China (Hubei): A 10-year retrospective study of forensic autopsy cases. *J Forensic Sci*, v. 56 Suppl 1, n., p.S234-237, 2011.
- ZHU, J. et al. Can We Rely on Patients' Reports of Adverse Events? *Med Care*, v. 49, p.948-955, 2011.
- ZOPPI, M. et al. Incidence of lethal adverse drug reactions in the comprehensive hospital drug monitoring, a 20-year survey, 1974-1993, based on the data of Berne/St. Gallen. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 56, n. 5, p.427-430, 2000.

**APÊNDICE 6 – ESTUDOS TRANSVERSAIS NÃO INCLUÍDOS NAS META-ANÁLISES DE MORBIDADE E MORTALIDADE RELACIONADAS A MEDICAMENTOS**

**Tabela 2.** Estudos transversais não incluídos nas meta-análises de morbimortalidade relacionada a medicamentos.

MOTIVOS DA NÃO UTILIZAÇÃO DOS ESTUDOS NA SÍNTESE QUANTITATIVA	ESTUDOS
Avalia EA gerais e fornece apenas o número de EAM. Não apresenta dados de n de pacientes com EAM.	Aranaz-Andres-2011; Bartlett-2008; Asavaroengchai-2009; Darchy-1999; de Paiva-2010; Gea-Velazquez-2010; Lehmann-2005; Matlow-2012; Mulroy-1973; Weingart-2000; Wilson-2012
Baseia-se em estimativas.	Budnitz-2006; Budnitz-2007; Budnitz-2011; Cohen-2008; Dicker-1991; Einbinder-2001; Sarkar-2011; Schillie-2009; Xiang-2012
Compara os dados de duas bases diferentes.	Hoppe-Roberts-2000; Setlik-2010
Dentre os agravos provocados por medicamentos, inclui dados de lesões intencionais (e não traz dados separadamente).	Rozenfeld-2007
Fornece a prevalência por ano (casos de RAM no total de admissões por ano). E possui dados faltantes em alguns anos.	Al-Malaq-2008
Fornece os dados em dois períodos de tempo diferentes.	Appellaniz-2005
Fornece apenas o número de EAM, PRM, RNM, RAM, EM ou OV. Não fornece o número de pacientes acometidos por EAM, PRM, RNM, RAM, EM ou OV.	Briant-2004; Gandhi-2010; Smith-2011; Stafford-2009; Gonzalez-Rubio-2011; Hammerlein-2007; Kaur-2012; Kirke-2009; Martínez Querol-2005; Santos-2011; Picone-2008; Jornet Montana-2004; Rothschild-2010; Rozich-2003; Rupawala-2009; Menendez-2012; Ab Rahman-2002; Marques-2009; Wang-2008
Não deixa claro quantas intoxicações acidentais foram por medicamentos.	Hempstead-2006
Não fornece o número total de pacientes e sim o número total de famílias.	Wehrle-1960
Não fornece o número total de pacientes, apenas n de pacientes que sofreram o dano. 100% dos pacientes avaliados sofreram o dano.	Al-Shehri-2004; Alcântara-2003; Bier-2010; Bochner-2006; Bond-2012; Burt-2006; Carson-2008; Cassidy-2008; Chien-2011; Crouch-2004; Coco-2005; Desalew-2011; Fernandez-2002; Fernández-2003; Franklin-2008; Gauvin-2001; Giunta-1981 (2); González Valiente-2000; Gupta-2003; Guloglu-2005; Hanssens-2001; Hovda-2008; Karbakhsh-2008; Pearn-1984; Piercefied-2010; Romeu-2011; Jiménez López-2006; Jonville-Bera-2009; Ulfvarson-2007; García-Jiménez-2008; Aparasu-1998; Bezerra-2009; Silva-2011; Hall-2008; Garcia Fernandez-1995; Seynaeve-2011; Doucette-2005; Wysowski-2007; Zhan-2005; Kristinsson-2008; Lessa-2008; Lewis-1989; Lifshitz-2000; Lin-2011; Liu-1997; Rajka-2007; Martin-2002;

	Marginato-2008; Polivka-2010; Desai-2011; Crespin-2010; Cuong-2011; Santell-2003; Santell-2009; Donaldson-2006; Santos Muñoz-2011; Rothschild-2002; Huet-2011; Tzimenatos-2009; Alj-2007; Bourgeois-2009; Bourgeois-2010; Cobaugh-2006; Moore-2007; Hayes-2009; Crouch-2009; Phillips-2001; Shah-2009; Taravilla-Cerdan-2011; Wolf-2006; Lipshutz-2008; Milch-2006; Graham-2008; Bortoleto-1999; Marginato-2009; Shepherd-1998; Matos-2008; Andiran-2004; Bataineh-2007; Ferguson-1992; Gandolfi-2006; Repetto-1997; Ramos-2005; Matos-2002; McNicholl-1992; Patel-2008 (2); Shah-2012; Sinno-2009; Ackroyd-Stolarz-2011; Skarupski-2004; Sorodoc-2011; Sut-2008; Tagwireyi-2002; Ugwu-2012; Yang-1997; Yip-2011; O'Connor-2005; Olguin-2011; Moreira-2010; Naun-2011; Bertasso-Borges-2010; Hewitt-1974; Skvrce-2011; Wester-2007; Aagaard-2009 (2); Aagaard-2010; Arencibia-2010; Laroche-2008; Clarkson-2002; Ermias-2011; Jha-2012; Jylha-2011; Kane-Gill-2010; Kimland-2005; Lai-2006; Leone-2008; Leone-2010; Macedo-2011; Michenot-2006; Patel-2007; Shin-2009; Thiessard-2005; Ufer-2004; Vassilev-2009; Wallerstedt-2011
--	---

**APÊNDICE 7 – ESTUDOS EXCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DE  
ESTUDOS OBSERVACIONAIS E OS MOTIVOS DE EXCLUSÃO SOBRE  
MORBIDADE E MORTALIDADE RELACIONADAS A MEDICAMENTOS**

**Tabela 3.** Estudos excluídos na revisão sistemática de estudos observacionais sobre morbimortalidade relacionada a medicamentos e os motivos de exclusão.

Motivo de exclusão	Estudo (primeiro autor-ano)
Analisa alertas de sistemas computadorizados para prevenir danos causados por medicamentos	Raschke-1998; Van Der Sijs-2009; Van der Sijs-2008; Weingart-2009
Analisa relatos de casos publicados	Kelly-2001; Kelly-2001 (2); Marcellino-2001
Apresenta apenas dados de eventos adversos em geral, mas não apresenta dados de eventos adversos a medicamentos	Adams-2009; Aranaz-2005; Aranaz-Andrés-2009; Brennan-1990; Brennan-1991; Brennan-2004; Briant-2006; Bruijnzeel-2012; Chern-2005; Ehsani-2006; Goodrich-2007; Hain-2007; Hayajneh-2010; Hendrie-2007 (2); Jacques-2006; Kellogg-2003; Kobayashi-2008; Localio-1991; Madigan-2007; Mark-2007; Martins-2011; Nascimento-2008; Orgeas-2008; Pines-2010; Silas-2010; Smits-2010; Tartaglia-2012; Ventura-2012; Vincent-2001; Wang-2010; Wetzels-2009; Woods-2005; Zegers-2011; Zwaan-2010; Sharek-2006; Williams-2008
Apresenta resultados de vários estudos, incluindo dados de revisão sistemática e de bases de dados	Runciman-2003
Avalia a aplicabilidade de uma versão adaptada do MAI	Somers-2012
Avalia a ocorrência de danos antes e depois da implementação de um sistema ou serviço	Bradley-2006; Cunningham-1997; Holdsworth-2007; Isetts-2003; Lee-2010; Montgomery-2010; Morrise-2009; Patterson-2002; Shiyanbola-2009; Simpson-2004; Taegtmeyer-2011; Tamblyn-2001; Westerlund-2009; Wolff-2001
Avalia a ocorrência de danos específicos, danos ocasionados por medicamentos específicos ou danos em pacientes com condições específicas	Egbring-2011; Emerson-2001; Franklin-2010; Hicks-2007; Joubert-1977; Lewis-1993; Michenot-2006; Messina-2011; Nuckols-2008; Provin-2010; Ramirez-2010 ; Ross-2007; Sánchez Cuervo-2006; Stockl-2010
Avalia a percepção dos pacientes e/ou profissionais quanto aos danos por medicamentos	Patel-2008; Petrova-2010; Teinila-2011
Avalia apenas o risco para a ocorrência de danos ocasionados pelo uso de medicamentos.	Alkema-2007; Borchelt-1994; Castellar-2007; Correr-2007; Cornu-2012; Dong-2010; Feifer-201; Galato-2010; Guthrie-2011; Hauck-2011; Lapane-2004; Lee-2011; Mamun-2004; McCarthy-2007; Morita-2004; Morris-2004; Munjal-2011; Naessens-2012; Nixdorff-2008; Poon-2005; Roberts-2010; Ruths-2003; Sauer-2007; Triller-2003; Triller-2005; Vinks-2006; Ylinen-2010; Zargarzadeh-2008
Avalia intervenções farmacêuticas realizadas para resolver/ prevenir danos causados por medicamentos	Bedouch-2011; Nunes-2008; Rossing-2003; Yusuff-2010
Avalia danos causados por drogas de abuso	B. Alutundu-1981; Baldacchino-2010; Binswanger-2011; Thanacoody-2009

<b>Motivo de exclusão</b>	<b>Estudo (primeiro autor-ano)</b>
Avalia erros de medicação, mas não fornece dados dos danos reais ocasionados	Abdullah-2004; Al Khaja-2007; Ashcroft-2006; Bacic Vrca-2005; Barber-2009; Barker-2002; Gokhman-2012; Araujo-2011; Ashcroft-2005; Booker-1995; Brown-2008; Campino-2008; Chang-2009; Costa-2006; De Muga-2012; Deans-2005; Fernandez Lison-2006; Flynn-2012; Font Noguera-2008; Jain-2009; Joolaei-2011; Kane-Gill-2010 (2); Kaushal-2010; Khoja-2011; Knudsen-2007 (2); Kozer-2002; Kulstad-2010; Lerner-2008; Lisby-2005; Lopes-2012; Lu-2011; Maurer-2003; McD Taylor-2009; Meredith-2001; Mrayyan-2007; Mrayyan-2011; Nicholson-2006; Olsen-2007; Otero-2008; Patanwala-2010; Pellicotti-2010; Ridge-1995; Rugeles-2004; Sakowski-2005; Salamano-2012; Salazar-2011; Savage-2010; Shulman-2005; Silva-2011 (2); Spencer-2005; Stockwell-2007; Stratton-2004; Tang-2007; Taxis-1999; Ucha-Samartin-2009; Van Gijsel-Wiersma-2005; Vogus-2007; Vogus-2011; Walsh-2011; Warrick-2011; Wilson-1998; Yamamoto-2011; Ross-2000
Avalia interações medicamentosas, mas não fornece dados de danos reais ocasionados	Ahmadizar-2011; Almeida-2007; Andersson-2012; Astrand-2006; Astrand-2007; Bucsa-2012; Chatsisvili-2010; Cremades-2009; Cruciol-Souza-2006 (2); Doubova-2007; Gagne-2008; Galindo-Ocana-2010; Hasan-2012; Herr-1992; Hoffmann-2011; Iniesta-Navalon-2011; Lindblad-2006; Lopez-Picazo-2010; Mahmood-2007; Malone-2005; Moura-2009; Nobili-2009; Obreli-Neto-2012 (3); Peng-2003; Rahmawati-2010; Rivkin-2011; Secoli-2010; Tatonetti-2012; Vonbach-2008
Avalia o uso de medicamentos inapropriados, mas não fornece dados dos danos reais ocasionados	Akazawa-2010; Aparasu-1997; Aparasu-1999; Barry-2006; Bierman-2007; Bongue-2011; Bregnhøj-2007; Cahir-2010; Castelino-2010; Chang-2004; Chang-2011; Chen-2012; Curtis-2004; Davis-2007; De Oliveira Martins-2006; Faustino-2011; Fialova-2005; Fick-2001; Fu-2007; Gallagher-2011 (2); Gellad-2012; Gorzoni-2012; Goulding-2004; Gray-2003; Gupta-1996; Holguín-Hernández-2011; Hustey-2007; Kahan-2005; King-2007; Lai-2009; Laroche-2006; Laurier-2002; Lin-2011; Liu-2012; Luo-2011; Maio-2006; Maio-2010; Monroe-2011; Pinto-2012; Pugh-2006; Pugh-2008; Raji-2003; Rambhade-2012; Regueiro-2011; Rhoads-2002; Ryan-2012; Stafford-2011; Starner-2009; Radosevic-2008; Van der Hooft-2005; Viswanathan-2004; Wahab-2012; Wawruch-2006; Willcox-1994; Zhan-2001
Avalia métodos de detecção de danos causados por medicamentos	Al-Tajir-2005; Barrow-2006; Basger-2012; Bates-1994; Boockvar-2010; Cox-2001; Davis-2001; Ferranti-2008; Ferranti-2008 (2); Field-2004; Flynn-2002; Good-2011; Haffner-2005 ; Hansen-2010; Jha-1998; Khan-2012; Kunac-2006; Lugardon-2006; McLernon-2010; Michel-2005; Naessens-2009; Naranjo-1981; Rommers-2011; Sharek-2011; Tinoco-2011; Tulner-2009; Van Doormaal-2010; Weingart-2001; Wetzel-2008; Wolff-2002
Avalia não adesão ao tratamento, mas não fornece dados dos danos reais ocasionados.	Hohl-2009; Lau-1996; Law-2012; Sousa-2011; Tsai-2012

<b>Motivo de exclusão</b>	<b>Estudo (primeiro autor-ano)</b>
Comentários, editoriais, comunicações e cartas aos editores	Alam-2008; Bates-2000; Budnitz-2007 (2); Burke-1997; Burris-1991; Debessa-2002; De Jong-1977; Delaney-2004; Dickens-2008; Domingo-Salvany-1994; Elwy-2004; Everett-2003; Farrokhi-2006; Ferner-2001; Forster-2003; Fremont-Smith-1998; Geers-2006; Grenier-2003; Haghishat-2009; Hanlon-2011; Heeley-2001; Howard-2004; Hui-1998; Kravitz-1998; Lazarou-1998; LePorte-2009; Menniti-Ippolito-2000; Mostaza-2005; Phillips-1998; Queneau-1993; Sakuma-2011; Schneider-2010; Singh-2008; St george-1996; Tavassoli-2005; Teymoorian-2011; Traynor-2003; Youn-2007; Wang-2008 (2)
Compara os esforços de segurança para avaliar as RAM graves realizados pela FDA e fabricantes de produtos farmacêuticos com o projeto RADAR.	Bennett-2007
Estudos que fazem parte de ensaios clínicos ou incluem dados de ensaios clínicos	Graves-1997; Hanlon-1997; Hanlon-2006; Kaiser-2006; Pitt-2007; Pit-2008; Sorensen-2005; Sorensen-2006; Steinman-2011; Steinman-2011(2); Stewart-1999
Não apresenta dados de intoxicações acidentais por medicamentos separadamente	Abdollahi-1997; Afshari-2004; Ahmadi-2010; Al-Barraq-2011; Andrés-2011; Ansari-Moghaddam-2012; Assar-2009; Baraff-1992; Bateman-2002; Baydin-2005; Below-2003; Bernini-1995; Bialas-1996; Birincioglu-2011; Biswas-1990; Blanc-1993; Bohnert-2010; Bond-1993; Buch-1991; Caballero Valles-2004; Chowdhury-2011; Colloc-2006; Doak-2009; Dutta-1998; Echahbi-2012; Ellington-2008; Escoffery-2004; Fathelrahman-2008; Fathelrahman-2006; Fathelrahman-2009; Fernando-1997; Galvao-2011; Gehlbach-1977; Giunta-1981; Goldacre-1985; Graham-1979; Gupta-1998; Heyerdahl-2009; Heyerdahl-2008; Hon-2010; Hutton-2010; Iliev-2001; Islambulchilar-2009; Jaiprakash-2011; Jayashree-2011; Jalali-2012; Kanchan-2010; Khadka-2005; Karasouli-2011; Kivistö-2008 (3); Kivistö-2008; Kivistö-2008 (2); Kivistö-2009; Kivistö-2011; Ko-2010; Kudo-2010; Lall-2003; Lam-2003; Lamminpaa-1993; Linakis-1993; Lipnik-Stangelj-2010; Lund-2012; Lund-2012 (2); Majori-2012; Marchi-1998; Mena-2004; McAleer-1986; McCaig-1999; Miech-2011; Mintegi-2006; Mintegui Raso-2002; Mucci-2006; Muhlberg-2005; Okumura-2012; Ozdogan-2008; Ozkose-1999; Pamer-2008; Palazón Sanchez-2000; Payne-2009; Polivka-2002; Ramesha-2009; Raizada-2012; Rasouli-2011; Reith-2001; Roberts-1990; Rodriguez-2010; Sahin-2011; Schmertmann-2008; Sellar-1990; Senarathna-2012; Sevilla-Godinez-2011; Schaper-2006; Shah-2001; Sharif-2003; Singh-1995; Singh-1999; Smith-1972; Soslow-1981; Spiller-2011; Stanwell Smith-1974; Stanistreet-2003; Sternfeld-2010; Tagliaferro-2010; Taylor-1998; Teige-1988; Unnikrishnan-2005; Vermes-2003 (2); Werneck-2009
Não deixa claro se avalia intoxicações intencionais ou não intencionais	Calnan-1976; Lilley-2008; Lockhart-1987

<b>Motivo de exclusão</b>	<b>Estudo (primeiro autor-ano)</b>
Não faz distinção entre os danos causados por medicamentos dos danos causados por químicos e/ou drogas ilícitas.	Ahmed-2011 (2); Alagozlu-2002; Ghodse-1986; Kaa-1992; Kumar-1991; Liu-2009
Não fornece dados de danos ocasionados pelo uso de medicamentos.	Acurcio-2006; Chen-2001; Cook-2012; Hong-1996; Oliveira-2011; Roth-2005; Sanfélix-2008; Silwer-2005; Simoni-Wastila-2004
Não fornece dados de pacientes com danos ocasionados pelo uso de medicamentos.	Akishita-2010; Pappas-2008; Van Puijenbroek-2001
Não fornece dados de intoxicações acidentais por medicamentos entre os pacientes do estudo.	Vougiouklakis-2006
O estudo inclui envenenamentos intencionais no total de problemas relacionados a medicamentos	Sekhar-2011
Os pacientes já estavam em acompanhamento e o estudo não relata se os danos foram avaliados antes ou depois das intervenções.	Montgomery-2008
Resumos publicados em eventos científicos	Abouzaid-2009; Acheampong-2010; Alj-2006; Auckley-2010; Autret-Leca-2006; Bhanegaonkar-2008; Bignone-2010; Capucho-2008 (2); Capucho-2008; Coloma-2011; Dabadie-2011; Desmond-2012; Dudash-2011; Eichenberger-2008; Farcas-2011; Field-2006; Gagne-2007; Gruszycki-2008; Gurwitz-2003 (2); Hasford-2008; Hernandez-2008; Hopf-2007; Isacson-2006; Jiang-2005; Jiang-2012; Joachim-2011; Kavosh-2010; Koh-2004; Kopp-2005; Kumar-2007; Kyonen-2008; Laroche-2006 (2); Laroche-2006 (3); Laroche-2006 (4); Lee-2004; Leone-2006; Leone-2011; Liu-2009 (2); Mahmood-2005; Melskens-2010; Minciullo-2007; Miremont-Salame-2008; Monjo-2006; O'Donnell-2010; Ouerghi-2009; Oumar-2010; Outtier-2008; Palma-Carlos-2007; Papalexandris-2010; Patadia-2011; Patanwala-2009; Patel-2010; Petersen-2010; Pinheiro-2006 (2); Pinheiro-2006; Ponampalam-2006; Ponte-2009; Ponte-2011; Potikuri-2006; Ramaswamy-2009; Rashed-2012; Richesson-2008; Rosete-2008; Rottenkolber-2008; Sauer-2002; Seynaeve-2010; Sousa-2008; Stoker-2006; Takagi-2008; VandenBerg-2006; Vermes-2003; Vroegop-2009
Revisões	Ghaleb-2006; Hannan-1999; Hewitt-1974; Jauncey-2004
Verifica a validade da avaliação clínica na intoxicação	Hwang-2003
Visa determinar se existe associação entre o uso de medicamentos inapropriados, crenças sobre medicamentos e auto-relato de eventos adversos a medicamentos	Shiyanbola-2010

**APÊNDICE 8 – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS NA REVISÃO  
SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS SOBRE MORBIDADE E  
MORTALIDADE RELACIONADAS A MEDICAMENTOS**

ABDOLLAHI, M. et al. A retrospective study of poisoning in Tehran. *J Toxicol Clin Toxicol*, v. 35, n. 4, p.387-393, 1997.

ABDULLAH, D. C.; IBRAHIM, N. S.; IBRAHIM, M. I. Medication errors among geriatrics at the outpatient pharmacy in a teaching hospital in kelantan. *Malays J Med Sci*, v. 11, n. 2, p.52-58, 2004.

ABOUZAID, S.; DEL CANALE, S.; MAIO, V. Using Explicit Criteria to Evaluate Inappropriate Prescribing in Elderly Outpatients: A Cohort Study. *Value in Health*, v. 12, n. 3, p.A82-A83, 2009.

ACHEAMPONG, P.; DOSHI, M.; DOIG, C. Focused Conference Group: P04 - Pharmacoepidemiology, current controversies and opportunities the effect of adverse drug reactions (ADR) on drug prescriptions during acute hospital admissions. In: 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology - WorldPharma 2010 Copenhagen Denmark. Conference Start: 20100717 Conference End: 20100723: Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology, 2010. 163-164 p.

ACURCIO, F. D. A. et al. Utilização de medicamentos por aposentados brasileiros: 1 - metodologia e resultados de cobertura de inquérito multicêntrico. *Cad. Saúde Pública*, v. 22, n. 1, p.87-96, 2006.

ADAMS, R. J. et al. Self-reported adverse events in health care that cause harm: a population-based survey. *Med J Aust*, v. 190, n. 9, p.484-488, 2009.

AFSHARI, R.; MAJDZADEH, R.; BALALI-MOOD, M. Pattern of acute poisonings in Mashhad, Iran 1993-2000. *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*, v. 42, n. 7, p.965-975, 2004.

AHMADI, A.; PAKRAVAN, N.; GHAZIZADEH, Z. Pattern of acute food, drug, and chemical poisoning in Sari City, Northern Iran. *Hum Exp Toxicol*, v. 29, n. 9, p.731-738, 2010.

AHMADIZAR, F.; SOLEYMANI, F.; ABDOLLAHI, M. Study of Drug-Drug Interactions in Prescriptions of General Practitioners and Specialists in Iran 2007-2009. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, v. 10, n. 4, p.921-931, 2011.

AHMED, B.; FATMI, Z.; SIDDIQUI, A. R. Population attributable risk of unintentional childhood poisoning in Karachi Pakistan. *PLoS One*, v. 6, n. 10, p.e26881, 2011.

AKAZAWA, M. et al. Potentially Inappropriate Medication Use in Elderly Japanese Patients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, v. 8, n., p.146-160, 2010.

AKISHITA, M. et al. Survey on geriatricians' experiences of adverse drug reactions caused by potentially inappropriate medications: Commission report of the Japan Geriatrics Society. *Geriatr Gerontol Int*, v. 11, n., p.3-7, 2011.

AL-BARRAQ, A.; FARAHAT, F. Pattern and determinants of poisoning in a teaching hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 19, n. 1, p.57-63, 2011.

AL-TAJIR, G. K.; KELLY, W. N. Epidemiology, comparative methods of detection, and preventability of adverse drug events. *Ann Pharmacother*, v. 39, n. 7-8, p.1169-1174, 2005.

AL KHAJA, K. A. et al. Evaluation of drug utilization and prescribing errors in infants: a primary care prescription-based study. *Health Policy*, v. 81, n. 2-3, p.350-357, 2007.

ALAGOZLU, H. et al. A survey of patients with acute poisoning in the Sivas region, Turkey, between 1994 and 1998. *Turkish Journal of Medical Sciences*, v. 32, n. 1, p.39-42, 2002.

ALAM, K.; PALAIAN, S. Prevalence of adverse drug reactions with commonly prescribed drugs in different hospitals of Kathmandu valley. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, v. 6, n. 1, p.148, 2008.

ALJ, L. et al. Assessment of Adverse Drug Reactions Preventability. *Drug Saf*, v. 29, n. 10, p.911-1010, 2006.

ALKEMA, G. E. et al. Prevalence of potential medication problems among dually eligible older adults in medicaid waiver services. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 41, n. 12, p.1971-1978, 2007.

ALMEIDA, S. M. D.; GAMA, C. S.; AKAMINE, N. Prevalência e classificação de interações entre medicamentos dispensados para pacientes em terapia intensiva. *einstein*, v. 5, n. 4, p.347-351, 2007.

ANDERSSON, M. L. et al. Impact of the drug-drug interaction database SFINX on prevalence of potentially serious drug-drug interactions in primary health care. *Eur J Clin Pharmacol*, v., n., 2012.

ANDRES, M. C. G. et al. Time series analysis of poisonings treated in a hospital emergency department. *Emergencias*, v. 23, n. 3, p.193-199, 2011.

ANSARI-MOGHADDAM, A. et al. The pattern of injury and poisoning in South East Iran. *Bmc International Health and Human Rights*, v., n., p.17, 2012.

APARASU, R. R.; FLIGINGER, S. E. Inappropriate medication prescribing for the elderly by office-based physicians. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 31, n., p.823-829, 1997.

APARASU, R. R.; SITZMAN, S. J. Inappropriate prescribing for elderly outpatients. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 56, n., p.433-439, 1999.

ARANAZ-ANDRES, J. M. et al. Impact and preventability of adverse events in Spanish public hospitals: results of the Spanish National Study of Adverse Events (ENEAS). International Journal for Quality in Health Care, v. 21, n. 6, p.408-414, 2009.

ARANAZ, J. M. et al. Incidence and impact of adverse events in two hospitals. Revista de Calidad Asistencial, v. 20, n., p.53-60, 2005.

ARAÚJO, P. T. D. B.; UCHÔA, S. A. C. Avaliação da qualidade da prescrição de medicamentos de um hospital de ensino

Evaluation of quality medication prescription of a teaching hospital. Ciência & Saúde Coletiva, v. 16, n. supl.1, p.1107-1114, 2011.

ASHCROFT, D. M.; COOKE, J. Retrospective analysis of medication incidents reported using an on-line reporting system. Pharm World Sci, v. 28, n. 6, p.359-365, 2006.

ASHCROFT, D. M.; QUINLAN, P.; BLENKINSOPP, A. Prospective study of the incidence, nature and causes of dispensing errors in community pharmacies. Pharmacoepidemiology & Drug Safety, v. 14, n., p.327-332, 2005.

ASSAR, S. et al. Acute Poisoning in Children. Pakistan Journal of Medical Sciences, v. 25, n. 1, p.51-54, 2009.

ASTRAND, B. et al. Detection of potential drug interactions - a model for a national pharmacy register. Eur J Clin Pharmacol, v. 62, n. 9, p.749-756, 2006.

ASTRAND, E. et al. Potential drug interactions during a three-decade study period: a cross-sectional study of a prescription register. Eur J Clin Pharmacol, v. 63, n. 9, p.851-859, 2007.

AUCKLEY, D. et al. Suspected Osa in Hospitalized Patients: Prevalence and Potential for Adverse Events. Sleep, v. 33, n., p.A136-A136, 2010.

AUTRET-LECA, E. et al. How Many Adverse Drug Reactions are Preventable? Drug Safety, v. 10, n., p.911-1010, 2006.

B. ALUTUNDU, M. Drug-related problems in London accident and emergency departments. A twelve month survey. Lancet, v. 2, n. 8251, p.859-862, 1981.

BACIC VRCA, V. et al. Prescribing medication errors in hospitalised patients: a prospective study. Acta Pharm, v. 55, n. 2, p.157-167, 2005.

BALDACCHINO, A. et al. Recording of clinical information in a Scotland-wide drug deaths study. J Psychopharmacol, v. 24, n. 9, p.1289-1298, 2010.

BARAFF, L. J.; GUTERMAN, J. J.; BAYER, M. J. The Relationship of Poison Center Contact and Injury in Children 2 to 6 Years Old. *Annals of Emergency Medicine*, v. 21, n. 2, p.153-157, 1992.

BARBER, N. D. et al. Care homes' use of medicines study: prevalence, causes and potential harm of medication errors in care homes for older people. *Qual Saf Health Care*, v. 18, n. 5, p.341-346, 2009.

BARKER, K. N. et al. Medication errors observed in 36 health care facilities. *Arch Intern Med*, v. 162, n. 16, p.1897-1903, 2002.

BARROW, P.; WALLER, P.; WISE, L. Comparison of hospital episodes with 'drug-induced' disorders and spontaneously reported adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*, v. 61, n. 2, p.233-237, 2006.

BARRY, P. J. et al. Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients. *J Clin Pharm Ther*, v. 31, n. 6, p.617-626, 2006.

BASGER, B. J.; CHEN, T. F.; MOLES, R. J. Application of a prescribing indicators tool to assist in identifying drug-related problems in a cohort of older Australians. *Int J Pharm Pract*, v. 20, n. 3, p.172-182, 2012.

BATEMAN, D. N. et al. TOXBASE: Poisons information on the internet. *Emergency Medicine Journal*, v. 19, n. 1, p.31-34, 2002.

BATES, D. et al. Adverse Drug Reactions in the Elderly: Need for Dedicated Databases. *Arch Intern Med*, v. 160, n., 2000.

BATES, D. W. et al. Potential Identifiability and Preventability of Adverse Events Using Information-Systems. *Journal of the American Medical Informatics Association*, v. 1, n. 5, p.404-411, 1994.

BAYDIN, A. et al. Retrospective evaluation of emergency service patients with poisoning: a 3-year study. *Adv Ther*, v. 22, n. 6, p.650-658, 2005.

BEDOUCH, P. et al. Computerized physician order entry system combined with on-ward pharmacist: analysis of pharmacists' interventions. *J Eval Clin Pract*, v., n., 2011.

BELOW, E.; LIGNITZ, E. Cases of fatal poisoning in post-mortem examinations at the Institute of Forensic Medicine in Greifswald - analysis of five decades of post-mortems. *Forensic Science International*, v. 133, n. 1-2, p.125-131, 2003.

BENNETT, C. L. et al. Evaluation of serious adverse drug reactions - A proactive pharmacovigilance program (RADAR) vs safety activities conducted by the Food and

Drug Administration and pharmaceutical manufacturers. Archives of Internal Medicine, v. 167, n. 10, p.1041-1049, 2007.

BERNINI, A. G. et al. Severity Grading of Childhood Poisoning - the Multicenter Study of Poisoning in Children (Mspc) Score. Journal of Toxicology-Clinical Toxicology, v. 33, n. 3, p.223-231, 1995.

BHANEGAONKAR, A.; MOFFETT, M. TRENDS IN COMMUNITY BASED ADVERSE DRUG EVENTS IN THE UNITED STATES: 1996-2005: PHP53. In, 2008. A45 p.

BIALAS, M. et al. Changing patterns of self-poisoning in a UK health district. Q J Med, v. 89, n., p.893-901, 1996.

BIERMAN, A. S. et al. Sex differences in inappropriate prescribing among elderly veterans. American Journal Geriatric Pharmacotherapy, v. 5, n. 2, p.147-161, 2007.

BIGNONE, I. et al. Drug Interactions: Retrospective Analysis of the ADRs Reported to the Pharmacovigilance Department of ANMAT from January 2007 to May 2010. Drug Safety, v. 33, n. 10, p.949-950, 2010.

BINSWANGER, I. A. et al. Risk factors for all-cause, overdose and early deaths after release from prison in Washington state. Drug Alcohol Depend, v. 117, n. 1, p.1-6, 2011.

BIRINCIOGLU, I.; KARADENIZ, H.; TEKE, H. Y. Fatal Poisonings in Trabzon (Turkey). Journal of Forensic Sciences, v. 56, n. 3, p.660-663, 2011.

BISWAS, S. Ethnic differences in self poisoning: a comparative study between an Asian and white adolescent group. J Adolesc, v. 13, n. 2, p.189-193, 1990.

BLANC, P. D.; JONES, M. R.; OLSON, K. R. Surveillance of poisoning and drug overdose through hospital discharge coding, poison control center reporting, and the Drug Abuse Warning Network. Am J Emerg Med, v. 11, n. 1, p.14-19, 1993.

BOHNERT, A. S.; FUDALEJ, S.; ILGEN, M. A. Increasing poisoning mortality rates in the United States, 1999-2006. Public Health Rep, v. 125, n. 4, p.542-547, 2010.

BOND, G. R.; PINAR, A.; FOWLER, J. Acute-Poisoning in Izmir, Turkey - a Pilot Epidemiologic-Study. Journal of Toxicology-Clinical Toxicology, v. 31, n. 4, p.593-601, 1993.

BONGUE, B. et al. Potentially inappropriate drug prescription in the elderly in France: a population-based study from the French National Insurance Healthcare system. Eur J Clin Pharmacol, v. 67, n. 12, p.1291-1299, 2011.

BOOCKVAR, K. et al. Electronic health records and adverse drug events after patient transfer. *BMJ*, v. 19, n., p.1-5, 2010.

BOOKER, J. M.; ROSEMAN, C. A Seasonal Pattern of Hospital Medication Errors in Alaska. *Psychiatry Research*, v. 57, n. 3, p.251-257, 1995.

BORCHELT, M.; HORGAS, A. L. Screening an elderly population for verifiable adverse drug reactions. Methodological approach and initial data of the Berlin Aging Study (BASE). *Ann N Y Acad Sci*, v. 717, n., p.270-281, 1994.

BRADLEY, V. M.; STELTENKAMP, C. L.; HITE, K. B. Evaluation of reported medication errors before and after implementation of computerized practitioner order entry. *J Healthc Inf Manag*, v. 20, n. 4, p.46-53, 2006.

BREGNHOJ, L. et al. Prevalence of inappropriate prescribing in primary care. *Pharmacy World & Science*, v., n., p.109-115, 2007.

BRENNAN, T. A. et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. *The new england journal of medicine*, v. 324, n., p.370-376, 1991.

BRENNAN, T. A. et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I (Reprinted from New England Journal of Medicine, vol 324, pg 370-7, 1991). *Quality & Safety in Health Care*, v. 13, n. 2, p.145-151, 2004.

BRENNAN, T. A. et al. Identification of Adverse Events Occurring during Hospitalization - a Cross-Sectional Study of Litigation, Quality Assurance, and Medical Records at 2 Teaching Hospitals. *Annals of Internal Medicine*, v. 112, n. 3, p.221-226, 1990.

BRIANT, R. et al. Representative case series from New Zealand public hospital admissions in 1998--III: adverse events and death. *N Z Med J*, v. 119, n. 1231, p.U1909, 2006.

BROWN, J. N. et al. Effect of pharmacists on medication errors in an emergency department. *Am J Health Syst Pharm*, v. 65, n. 4, p.330-333, 2008.

BRUIJNZEEL, H. et al. Adverse Events of Open A1 Pulley Release for Idiopathic Trigger Finger. *J Hand Surg Am*, v., n., 2012.

BUCH, N. A.; AHMED, K.; SETHI, A. S. Poisoning in children. *Indian Pediatr*, v. 28, n. 5, p.521-524, 1991.

BUCSA, C. D. et al. The prevalence of potential drug-drug interactions in the therapy of Romanian community pharmacy's patients. *Farmacia*, v. 60, n. 4, p.510-516, 2012.

- BUDNITZ, D. S. Summaries for patients. Emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Annals of Internal Medicine*, v., n. 11, p.124, 2007.
- BURKE, J. et al. Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. *JAMA*, v., n., p.1351-1354, 1997.
- BURRIS, J. F. et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients [6]. *New England Journal of Medicine*, v. 325, n., p.210, 1991.
- CABALLERO VALLES, P. J. et al. [Epidemiologic survey of acute poisoning in the south area of the community of Madrid. The VEIA 2000 Study]. *An Med Interna*, v. 21, n. 2, p.62-68, 2004.
- CAHIR, C. et al. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol*, v. 69, n. 5, p.543-552, 2010.
- CALNAN, M. W.; DALE, J. W.; DE FONSEKA, C. P. Suspected poisoning in children. Study of the incidence of true poisoning and poisoning scare in a defined population in North East Bristol. *Arch Dis Child*, v. 51, n. 3, p.180-185, 1976.
- CAMPINO, A. et al. Medication errors in a neonatal intensive care unit. Influence of observation on the error rate. *Acta Paediatrica*, v. 97, n., p.1591-1594, 2008.
- CAPUCHO, H.; COSTA, N. Adverse Reactions to Drugs: Profile of University Hospital's Notifications of the Brazilian Network of Sentinel Hospitals. *Drug Saf*, v. 31, n. 10, p.885-960, 2008.
- CAPUCHO, H. et al. Strategies Impact to Increase the Reporting of Pharmacovigilance in a Brazilian University Hospital. *Drug Saf*, v. 31, n. 10, p.885-960, 2008.
- CASTELINO, R. L.; BAJOREK, B. V.; CHEN, T. F. Retrospective evaluation of home medicines review by pharmacists in older Australian patients using the medication appropriateness index. *Ann Pharmacother*, v. 44, n. 12, p.1922-1929, 2010.
- CASTELLAR, J. I. et al. [Study of the pharmacotherapy prescribed for older-adult in a Brazilian long-term care facility]. *Acta Med Port*, v. 20, n. 2, p.97-105, 2007.
- CHANG, C. B. et al. Potentially inappropriate medications in geriatric outpatients with polypharmacy: Application of six sets of published explicit criteria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 72, n. 3, p.482-489, 2011.
- CHANG, C. M. et al. Potentially inappropriate drug prescribing among first-visit elderly outpatients in Taiwan. *Pharmacotherapy*, v. 24, n. 7, p.848-855, 2004.

- CHANG, Y. K.; MARK, B. A. Antecedents of severe and nonsevere medication errors. *J Nurs Scholarsh*, v. 41, n. 1, p.70-78, 2009.
- CHATISISVILI, A. et al. Potential drug-drug interactions in prescriptions dispensed in community pharmacies in Greece. *Pharm World Sci*, v. 32, n. 2, p.187-193, 2010.
- CHEN, L. L. et al. Evaluation of potentially inappropriate medications among older residents of Malaysian nursing homes. *International Journal of Clinical Pharmacy*, v. 34, n. 4, p.596-603, 2012.
- CHEN, Y. F.; DEWEY, M. E.; AVERY, A. J. Self-reported medication use for older people in England and Wales. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics*, v. 26, n., p.129-140, 2001.
- CHERN, C. H. et al. Decreasing clinically significant adverse events using feedback to emergency physicians of telephone follow-up outcomes. *Ann Emerg Med*, v. 45, n. 1, p.15-23, 2005.
- CHOWDHURY, F. R. et al. Acute poisoning in southern part of Bangladesh--the case load is decreasing. *Bangladesh Med Res Counc Bull*, v. 37, n. 2, p.61-65, 2011.
- COLLOC, J. Object oriented time model of a decision support system for intoxication diagnoses. In: 4th International Industrial Simulation Conference 2006, 2006. 387-392 p.
- COLOMA, P. M. et al. Comparison of Methods for Drug Safety Signal Detection Using Electronic Healthcare Record (EHR) Databases: The Added Value of Longitudinal, Time-Stamped Patient Information. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 20, n., p.S142-S142, 2011.
- COOK, D. M. et al. Self-reported responses to medication therapy management services for older adults: Analysis of a 5-year program. *Research In Social & Administrative Pharmacy*, v. 8, n., p.217-227, 2012.
- CORNU, P. et al. Effect of medication reconciliation at hospital admission on medication discrepancies during hospitalization and at discharge for geriatric patients. *Ann Pharmacother*, v. 46, n. 4, p.484-494, 2012.
- CORRER, C. J. et al. Riscos de problemas relacionados com medicamentos em pacientes de uma instituição geriátrica. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n. 1, p.55-62, 2007.
- COSTA, L. A.; LOUREIRO, S.; DE OLIVEIRA, M. G. [Medication errors in two Brazilian hospitals]. *Farm Hosp*, v. 30, n. 4, p.235-239, 2006.

COX, A. et al. Adverse drug reactions in patients admitted to hospital identified by discharge ICD-10 codes and by spontaneous reports. *Br J Clin Pharmacol*, v. 52, n., p.337-339, 2001.

CREMADES, J.; GONZÁLO, M.; ARREBOLA, I. Relationship between drug interactions and drug-related negative clinical outcomes. *Pharmacy Practice*, v. 7, n. 1, p.34-39, 2009.

CRUCIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teachingh hospital. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 9, n. 3, p.427-433, 2006.

CUNNINGHAM, G. et al. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment. *Age Ageing*, v. 26, n. 5, p.375-382, 1997.

CURTIS, L. H. et al. Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large outpatient population. *Arch Intern Med*, v. 164, n. 15, p.1621-1625, 2004.

DABADIE, S. et al. Poor Social Environment and Altered Nutritional Status are Associated with Adverse Drug Reactions: A Hospital-Based Case-Control Study. *Drug Safety*, v. 34, n. 10, p.966-967, 2011.

DAVIS, P. et al. Adverse events regional feasibility study: methodological results. *N Z Med J*, v. 114, n. 1131, p.200-202, 2001.

DAVIS, R. G. et al. Retrospective evaluation of medication appropriateness and clinical pharmacist drug therapy recommendations for Home-Based Primary Care veterans. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, v. 5, n., p.40-47, 2007.

DE JONG, R. H. Drug-related deaths. *JAMA*, v. 237, n. 9, p.898, 1977.

DE MUGA, M. V. et al. Results of a program to prevent medication errors in a pediatric emergency department. *Emergencias*, v. 24, n. 2, p.91-95, 2012.

DE OLIVEIRA MARTINS, S. et al. Inappropriate drug use by Portuguese elderly outpatients - Effect of the Beers criteria update. *Pharmacy World and Science*, v. 28, n. 5, p.296-301, 2006.

DEANS, C. Medication errors and professional practice of registered nurses. *Collegian*, v. 12, n. 1, p.29-33, 2005.

DEBESA, F. et al. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in Cuba: integrating continuous education, training and research in a network approach. *Br J Clin Pharmacol*, v. 54, n., p.335-336, 2002.

DELANEY, J. A.; PALKO, M.; BRENNAN, A. Canadian Adverse Events Study. *JAMC*, v., n., p.833-834, 2004.

DESMOND, H. et al. Investigation of the adverse drug reactions related admissions to the Mid Western Regional Hospital, Ireland: 6. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 21, n., p.110-119, 2012.

DICKENS, D. S.; SINSABAUGH, D. Impact of computerized prescriber order entry on the incidence of adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*, v. 122, n. 3, p.678-678, 2008.

DOAK, M. W. et al. Self-poisoning in older adults: patterns of drug ingestion and clinical outcomes. *Age Ageing*, v. 38, n. 4, p.407-411, 2009.

DOMINGO-SALVANY, A. et al. The underreporting of drug-related episodes in a Barcelona emergency room. *Am J Public Health*, v. 84, n. 8, p.1340, 1994.

DONG, L.; YAN, H.; WANG, D. Polypharmacy and its correlates in village health clinics across 10 provinces of Western China. *J Epidemiol Community Health*, v. 64, n. 6, p.549-553, 2010.

DOUBOVA, S. V. et al. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC health services research*, v. 7, n., 2007.

DUDASH, K. et al. Prevalence and Predictors of Potentially Significant Drug-Drug Interactions in the Elderly. *Value in Health*, v. 14, n. 3, p.A7-A7, 2011.

DUTTA, A. K. et al. Poisoning in children: Indian scenario. *Indian J Pediatr*, v. 65, n. 3, p.365-370, 1998.

ECHAHBI, N. et al. [Description of poisoning reported in Marrakech-Tensift-Al Haouz region in Morocco between 1981 and 2008.]. *Bull Soc Pathol Exot*, v., n., 2012.

EGBRING, M. et al. Performance of different data sources in identifying adverse drug events in hospitalized patients. *Eur J Clin Pharmacol*, v., n., 2011.

EHSANI, J. P.; JACKSON, T.; DUCKETT, S. J. The incidence and cost of adverse events in Victorian hospitals 2003-2004. *Medical Journal of Australia*, v. 184, n. 11, p.551-555, 2006.

EICHENBERGER, P. M. et al. Drug-related problems with new prescriptions - prevalence, nature and management in community pharmacies. *Pharmacy World & Science*, v. 30, n. 5, p.668-668, 2008.

ELLINGTON, L. et al. Poison control center communication and impact on patient adherence. *Clinical Toxicology*, v. 46, n. 2, p.105-109, 2008.

ELWYN, G. Safety from numbers: identifying drug related morbidity using electronic records in primary care. *BMJ*, v. 13, n., p.170-171, 2004.

EMERSON, A. et al. Prospective cohort study of adverse events monitored by hospital pharmacists. Hospital Adverse Event Monitoring Study (HAEMS) Group. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 10, n. 2, p.95-103, 2001.

ESCOFFERY, C. T.; SHIRLEY, S. E. Fatal poisoning in Jamaica: a coroner's autopsy study from the University Hospital of the West Indies. *Med Sci Law*, v. 44, n. 2, p.116-120, 2004.

EVERETT, W. Polypharmacy and adverse drug-related events. *Annals of Emergency Medicine*, v. 41, n., p.278-279, 2003.

FARCAS, A. et al. ACTIVE MONITORING SYSTEM TO IDENTIFY AND CHARACTERIZE ADVERSE DRUG REACTIONS IN HOSPITALIZED PATIENTS IN ROMANIA: P76. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 109, n., p.80, 2011.

FARROKHI, S. et al. Adverse Drug Reactions in a Department of Pediatric Surgery. *Journal of Tropical Pediatrics*, v. 52, n. 1, p.72-73, 2006.

FATHELRAHMAN, A. I. Agreement between questionnaire and medical records on some health and socioeconomic problems among poisoning cases. *BMC Res Notes*, v. 2, n., p.183, 2009.

FATHELRAHMAN, A. I.; AB RAHMAN, A. F.; MOHD ZAIN, Z. Self-poisoning by drugs and chemicals: variations in demographics, associated factors and final outcomes. *General Hospital Psychiatry*, v. 30, n. 5, p.467-470, 2008.

FATHELRAHMAN, A. I. et al. Factors associated with adult poisoning in northern Malaysia: a case-control study. *Hum Exp Toxicol*, v. 25, n. 4, p.167-173, 2006.

FAUSTINO, C. G.; MARTINS, M. D. A.; JACOB-FILHO, W. Potentially inappropriate medication prescribed to elderly outpatients at a general medicine unit. *einstein*, v. 9, n. 1, p.18-23, 2011.

FEIFER, R. A.; JAMES, J. M. Geographic variation in drug safety: potentially unsafe prescribing of medications and prescriber responsiveness to safety alerts. *J Manag Care Pharm*, v. 16, n. 3, p.196-205, 2010.

FERNANDEZ LISON, L. C. et al. [Medication errors and non-compliance in polymedicated elderly patients]. *Farm Hosp*, v. 30, n. 5, p.280-283, 2006.

FERNANDO, R.; FERNANDO, D. N. Childhood poisoning in Sri Lanka. *Indian J Pediatr*, v. 64, n. 4, p.457-460, 1997.

FERNER, R. E.; ARONSON, J. K. Adverse events in British hospitals - Retrospective case record analysis has been superseded. *British Medical Journal*, v. 322, n. 7299, p.1427-1427, 2001.

FERRANTI, J. et al. Reevaluating the safety profile of pediatrics: a comparison of computerized adverse drug event surveillance and voluntary reporting in the pediatric environment. *Pediatrics*, v. 121, n. 5, p.e1201-1207, 2008.

FERRANTI, J. et al. A Multifaceted Approach to Safety: The Synergistic Detection of Adverse Drug Events in Adult Inpatients. *J Patient Saf*, v. 4, n., p.184-190, 2008.

FIALOVA, D. et al. Potentially inappropriate among elderly home medication use care patients in Europe. *JAMA*, v. 293, n., p.1348-1358, 2005.

FICK, D. M. et al. Potentially inappropriate medication use in a Medicare managed care population: association with higher costs and utilization. *Journal of Managed Care Pharmacy*, v. 7, n., p.407-413, 2001.

FIELD, T. et al. ADVERSE DRUG EVENTS RESULTING FROM PATIENT ERRORS AMONG OLDER ADULTS: D31. In: 12th ANNUAL HMO RESEARCH NETWORK CONFERENCE. 2006//, 2006. S166-S167 p.

FIELD, T. S. et al. Strategies for detecting adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *J Am Med Inform Assoc*, v. 11, n. 6, p.492-498, 2004.

FLYNN, E. et al. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. *American Society of Health-System Pharmacists*, v. 59, n., p.436-446, 2002.

FLYNN, L. et al. Nurses' Practice Environments, Error Interception Practices, and Inpatient Medication Errors. *Journal of Nursing Scholarship*, v. 44, n., p.180-186, 2012.

FONT NOGUERA, I.; CLIMENT, C.; POVEDA ANDRES, J. L. [Quality of drug treatment process through medication errors in a tertiary hospital]. *Farm Hosp*, v. 32, n. 5, p.274-279, 2008.

FORSTER, A. et al. ADVERSE DRUG EVENTS FOLLOWING HOSPITAL DISCHARGE. *Annals of Internal Medicine*, v. 18, n., p.282, 2003.

FRANKLIN, B. D. et al. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: a pilot study. *Int J Pharm Pract*, v. 18, n. 5, p.305-311, 2010.

FREMONT-SMITH, K. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *JAMA*, v. 280, n. 20, p.1741-1744, 1998.

FU, A. Z. et al. Potentially inappropriate medication use and healthcare expenditures in the US community-dwelling elderly. *Med Care*, v. 45, n. 5, p.472-476, 2007.

GAGNE, J. J.; MAIO, V.; RABINOWITZ, C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 33, n. 2, p.141-151, 2008.

GAGNE, J. J. et al. Prevalence of clinically important potential drug-drug interactions in regione Emilia Romagna, Italy. *Value in Health*, v. 10, n. 3, p.A27-A27, 2007.

GALATO, D.; DA SILVA, E. S.; TIBURCIO LDE, S. [Study of the use of medicine in elderly living in a city in the South of Santa Catarina (Brazil): a look at the polymedication]. *Cien Saude Colet*, v. 15, n. 6, p.2899-2905, 2010.

GALINDO-OCANA, J. et al. [Drug-drug interactions in multicentre polyphathological polymedicated patients]. *Rev Clin Esp*, v. 210, n. 6, p.270-278, 2010.

GALLAGHER, P. et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 67, n. 11, p.1175-1188, 2011.

GALVAO, T. F. et al. Impact of a poison control center on the length of hospital stay of poisoned patients: retrospective cohort. *Sao Paulo Medical Journal*, v. 129, n. 1, p.23-29, 2011.

GEERS, H. C. et al. Early identification of long-term poor adherence in ambulatory patients. *Ann Pharmacother*, v. 40, n. 12, p.2277-2278, 2006.

GEHLBACH, S. H.; WALL, J. B. Childhood poisoning: a community hospital experience. *South Med J*, v. 70, n. 6, p.674-676, 1977.

GELLAD, W. F. et al. Facility-level variation in potentially inappropriate prescribing for older veterans. *J Am Geriatr Soc*, v. 60, n. 7, p.1222-1229, 2012.

GHALEB, M.; WONG, I. Medication errors in paediatric patients. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, v. 91, n., p.e20-e24, 2006.

GHODSE, H. et al. A comparison of drug-related problems in London Accident and Emergency Departments 1975-1982. *Br J Psychiatry*, v. 148, n., p.658-662, 1986.

GIUNTA, F. et al. Record of hospitalized acute intoxication cases: a proposed statistical-epidemiological form. *Clin Toxicol*, v. 18, n. 10, p.1129-1131, 1981.

GOKHMAN, R. et al. Medication errors during medical emergencies in a large, tertiary care, academic medical center. *Resuscitation*, v. 83, n. 4, p.482-487, 2012.

- GOLDACRE, M.; HAWTON, K. Repetition of self-poisoning and subsequent death in adolescents who take overdoses. *Br J Psychiatry*, v. 146, n., p.395-398, 1985.
- GOOD, V. et al. Large-scale deployment of the Global Trigger Tool across a large hospital system: refinements for the characterisation of adverse events to support patient safety learning opportunities. *BMJ Qual Saf*, v. 20, n., p.25-30, 2011.
- GOODRICH, D. E. et al. Adverse events among high-risk participants in a home-based walking study: a descriptive study. *Int J Behav Nutr Phys Act*, v. 4, n., p.20, 2007.
- GORZONI, M. L.; FABBRI, R. M. A.; PIRES, S. L. Potentially inappropriate medications in elderly. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, v. 58, n. 4, p.442-446, 2012.
- GOULDING, M. R. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Arch Intern Med*, v. 164, n., p.305-312, 2004.
- GRAHAM, J. D. P. et al. Self poisoning - a decennial survey from Cardiff. *Public Health*, v. 93, n. 4, p.223-229, 1979.
- GRAVES, T. et al. Adverse Events After Discontinuing Medications in Elderly Outpatients. *Arch Intern Med*, v. 157, n., p.2205-2210, 1997.
- GRAY, S. L. et al. Potentially inappropriate medication use in community residential care facilities. *Ann Pharmacother*, v. 37, n., p.988-993, 2003.
- GRENIER, D.; DOHERTY, J. A.; MEDAGLIA, A. Paediatric adverse drug reactions can be fatal. *Paediatr Child Health*, v. 8, n. 4, p.218, 2003.
- GRUSZYCKI, M. et al. Reports of Serious Adverse Drug Reactions. *Drug Safety*, v. 31, n., p.885-960, 2008.
- GUPTA, S. et al. Trends in poisoning in children: experience at a large referral teaching hospital. *Natl Med J India*, v. 11, n. 4, p.166-168, 1998.
- GUPTA, S.; RAPPAPORT, H. M.; BENNETT, L. T. Inappropriate drug prescribing and related outcomes for elderly medicaid beneficiaries residing in nursing homes. *Clin Ther*, v. 18, n. 1, p.183-196, 1996.
- GURWITZ, J. H. et al. The incidence and preventability of adverse drug events in the long-term care setting. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 51, n. 4, p.S152-S152, 2003.
- GUTHRIE, B. et al. High risk prescribing in primary care patients particularly vulnerable to adverse drug events: cross sectional population database analysis in Scottish general practice. *British Medical Journal*, v. 342, n., 2011.

HAFFNER, S. et al. Detecting adverse drug reactions on paediatric wards - Intensified surveillance versus computerised screening of laboratory values. *Drug Safety*, v. 28, n. 5, p.453-464, 2005.

HAGHIGHAT, M.; KESHTKARI, A.; MAHMOUDI, H. The Prevalence of Poisoning among Children in Shiraz, southern Iran. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, v. 11, n. 3, p.346-347, 2009.

HAIN, P. D. et al. Using risk management files to identify and address causative factors associated with adverse events in pediatrics. *Ther Clin Risk Manag*, v. 3, n. 4, p.625-631, 2007.

HANLON, J. T. et al. Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 61, n. 5, p.511-515, 2006.

HANLON, J. T. et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc*, v. 45, n. 8, p.945-948, 1997.

HANLON, J. T. et al. Association of adverse drug reactions with drug-drug and drug-disease interactions in frail older outpatients. *Age and Ageing*, v. 40, n. 2, p.274-277, 2011.

HANNAN, T. J. Detecting adverse drug reactions to improve patient outcomes. *Int J Med Inform*, v. 55, n. 1, p.61-64, 1999.

HANSEN, R. et al. Patterns in nursing home medication errors: disproportionality analysis as a novel method to identify quality improvement opportunities. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 19, n., p.1087-1094, 2010.

HASAN, S. S. et al. Impact of pharmacists' intervention on identification and management of drug-drug interactions in an intensive care setting. *Singapore Med J*, v. 53, n. 8, p.526-531, 2012.

HASFORD, J. et al. Pharmacovigilance and Patient Safety - Results of the German Net of Regional Pharmacovigilance Centers. *Drug Saf*, v. 31, n. 10, p.885-960, 2008.

HAUCK, K.; ZHAO, X. How Dangerous is a Day in Hospital?: A Model of Adverse Events and Length of Stay for Medical Inpatients. *Med Care*, v. 49, n., p.1068-1075, 2011.

HAYAJNEH, Y.; ABUALRUB, R.; ALMAKHZOOMY, I. Adverse events in Jordanian hospitals: Types and causes. *International Journal of Nursing Practice*, v. 16, n., p.374-380, 2010.

HEELEY, E. et al. Prescription-event monitoring and reporting of adverse drug reactions. *The Lancet*, v. 358, n., p.1872-1873, 2001.

HENDRIE, J. et al. Experience in adverse events detection in an emergency department: Incidence and outcome of events. Emergency Medicine Australasia, v. 19, n. 1, p.16-24, 2007.

HERNANDEZ, S. et al. Usefulness of MDBS in Identification and Analysis of Adverse Drug Reactions. Drug Safety, v. 31, n. 10, p.885-960, 2008.

HERR, R. D. et al. Prospective evaluation of adverse drug interactions in the emergency department. Ann Emerg Med, v. 21, n. 11, p.1331-1336, 1992.

HEWITT, D.; MILNER, J. Drug-related deaths in the United States--first decade of an epidemic. Health Serv Rep, v. 89, n. 3, p.211-218, 1974.

HEYERDAHL, F. et al. Repetition of acute poisoning in Oslo: 1-year prospective study. The British Journal of Psychiatry, v. 194, n., p.73-79, 2009.

HEYERDAHL, F. et al. Acute poisonings treated in hospitals in Oslo: A one-year prospective study (II): Clinical outcome. Clinical Toxicology, v. 46, n. 1, p.42-49, 2008.

HICKS, R. et al. Medication Errors in the PACU. Journal of PeriAnesthesia Nursing, v. 22, n. 6, p.413-419, 2007.

HOFFMANN, W. et al. Frequency and determinants of potential drug-drug interactions in an elderly population receiving regular home visits by GPs--results of the home medication review in the AGNES-studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf, v. 20, n. 12, p.1311-1318, 2011.

HOHL, C. M. et al. Adherence to emergency department discharge prescriptions. CJEM, v. 11, n. 2, p.131-138, 2009.

HOLDSWORTH, M. T. et al. Impact of computerized prescriber order entry on the incidence of adverse drug events in pediatric inpatients. Pediatrics, v. 120, n. 5, p.1058-1066, 2007.

HOLGUÍN-HERNÁNDEZ, E.; OROZCO-DÍAZ, J. G. Medicación potencialmente inapropiada en ancianos en un hospital de cuarto nivel en Bogotá. Red de Revistas Científicas de América Latina, v. 52, n. 2, p.149-168, 2011.

HON, K.-L. et al. Severe childhood injuries and poisoning in a densely populated city: Where do they occur and what type? Journal of Critical Care, v. 25, n., p.175e177-175e112, 2010.

HONG, S. H.; SHEPHERD, M. D. Outpatient prescription drug use by children enrolled in five drug benefit plans. Clinical Therapeutics, v. 18, n. 3, 1996.

HOPF, Y. M. et al. Medication errors: a retrospective case review at Aberdeen Royal Infirmary. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 63, n. 6, p.776-777, 2007.

HOWARD, R.; AVERY, T. Inappropriate prescribing in older people. *Age and Ageing*, v. 33, n. 6, p.530-532, 2004.

HUI, K. K. Adverse drug reactions in hospitalized patients: 2. *JAMA*, v. 280, n. 20, p.1742-1743, 1998.

HUSTEY, F. M.; WALLIS, N.; MILLER, J. Inappropriate prescribing in an older ED population. *Am J Emerg Med*, v. 25, n. 7, p.804-807, 2007.

HUTTON, J. et al. The characteristics of acute non-fatal medication-related events attended by ambulance services in the Melbourne Metropolitan Area 1998-2002. *Drug Alcohol Rev*, v. 29, n. 1, p.53-58, 2010.

HWANG, C. F. et al. The utility of the history and clinical signs of poisoning in childhood: Prospective study. *Therapeutic Drug Monitoring*, v. 25, n. 6, p.728-734, 2003.

ILIEV, Y.; AKABALIEV, V.; DOYCHINOV, I. Acute poisoning mortality rate in Plovdiv Region, Bulgaria. *Arh Hig Rada Toksikol*, v. 52, n. 3, p.307-313, 2001.

INIESTA-NAVALON, C.; URBIETA-SANZ, E.; GASCON-CANOVAS, J. J. [Analysis of the drug interactions associated to domiciliary drug therapy in elderly hospitalized patients]. *Rev Clin Esp*, v. 211, n. 7, p.344-351, 2011.

ISACSON, D.; JOHANSSON, L.; BINGEFORS, K. The prevalence of subjectively experienced adverse drug reactions. A nationwide survey in Sweden. *Value in Health*, v. 9, n. 3, p.A1-A1, 2006.

ISETTS, B. et al. Quality Assessment of a Collaborative Approach for Decreasing Drug-Related Morbidity and Achieving Therapeutic Goals. *Arch Intern Med*, v. 163, n., p.1813-1820, 2003.

ISLAMBULCHILAR, M.; ISLAMBULCHILAR, Z.; KARGAR-MAHER, M. H. Acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Tabriz, Iran. *Hum Exp Toxicol*, v. 28, n. 4, p.185-190, 2009.

JACQUES, T. et al. Signs of critical conditions and emergency responses (SOCCER): a model for predicting adverse events in the inpatient setting. *Resuscitation*, v. 69, n. 2, p.175-183, 2006.

JAIN, S.; BASU, S.; PARMAR, V. R. Medication errors in neonates admitted in intensive care unit and emergency department. *Indian J Med Sci*, v. 63, n. 4, p.145-151, 2009.

- JAIPRAKASH, H. et al. Analysis of different types of poisoning in a tertiary care hospital in rural South India. *Food Chem Toxicol*, v. 49, n. 1, p.248-250, 2011.
- JALALI, A. et al. The pattern of poisoning in southwestern region of Iran: Envenoming: As the major cause. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, v. 7, n. 3, p.100-105, 2012.
- JAUNCEY, M.; INDIG, D.; KALDOR, J. DROPS: an automated web-based system for the reporting of drug-related health statistics in New South Wales. *N S W Public Health Bull*, v. 15, n. 7-8, p.131-135, 2004.
- JAYASHREE, M.; SINGHI, S. Changing trends and predictors of outcome in patients with acute poisoning admitted to the intensive care. *J Trop Pediatr*, v. 57, n. 5, p.340-346, 2011.
- JHA, A. K. et al. Identifying adverse drug events: Development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *Journal of the American Medical Informatics Association*, v., n., p.305-314, 1998.
- JIANG, J. Z.; FRANIC, D. Relationship between quality of life and inappropriate drug use: A retrospective analysis in an elderly population. *Value in Health*, v. 8, n. 3, p.301-301, 2005.
- JIANG, S. F.; SUN, C. Y. Retrospective analysis of consultations data in a poison control center. *Clinical Toxicology*, v. 50, n. 7, p.622-622, 2012.
- JOACHIM, C. et al. Prevalence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Elderly Patients in Short Stay Unit. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 20, n., p.S346-S347, 2011.
- JOOLAE, S. et al. The relationship between incidence and report of medication errors and working conditions. *Int Nurs Rev*, v. 58, n. 1, p.37-44, 2011.
- JOUBERT, P. H.; JANSEN VAN RIJSSEN, F. W.; VENTER, J. P. Drug side effects assessed in a 'naturalistic' setting. *S. Afr. Med. J.*, v. 52, n., p.34-36, 1977.
- KAA, E.; GREGERSEN, M. Fatal poisonings in Jutland (Denmark) during the 1980s. *Int J Legal Med*, v. 105, n. 3, p.133-138, 1992.
- KAHAN, N. R. et al. A pharmacoepidemiological approach to investigating inappropriate physician prescribing in a managed care setting in Israel. *Am J Manag Care*, v. 11, n., p.89-90, 2005.
- KAISER, R. M. et al. Therapeutic failure-related hospitalisations in the frail elderly. *Drugs Aging*, v. 23, n. 7, p.579-586, 2006.

- KANCHAN, T. et al. Toxicoepidemiology of fatal poisonings in Southern India. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, v. 17, n. 6, p.344-347, 2010.
- KANE-GILL, S. L.; KOWIATEK, J. G.; WEBER, R. J. A comparison of voluntarily reported medication errors in intensive care and general care units. *Qual Saf Health Care*, v. 19, n. 1, p.55-59, 2010.
- KARASOULI, E. et al. All-cause mortality after non-fatal self-poisoning: a cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, v. 46, n. 6, p.455-462, 2011.
- KAUSHAL, R. et al. Medication errors in paediatric outpatients. *Qual Saf Health Care*, v. 19, n. 6, p.e30, 2010.
- KAVOSH, E. R.; GRUCHALLA, R. S.; KHAN, D. Retrospective Analysis of Outcomes and Safety of Drug Challenges. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 125, n. 2, p.AB119-AB119, 2010.
- KELLOGG, V.; RN, M. S. N.; CRNP, M. B. A. An Innovative Method of Collecting Adverse Events Data. *Outcomes Management*, v. 7, n. 4, p.174-180, 2003.
- KELLY, W. Potential risks and prevention, part 1: Fatal adverse drug events. *Am J Health-Syst Pharm*, v. 58, n., p.1317-1324, 2001.
- KELLY, W. N. Potential risks and prevention, Part 4: Reports of significant adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm*, v. 58, n. 15, p.1406-1412, 2001.
- KHADKA, S. B. A study of poisoning cases in emergency Kathmandu Medical College Teaching Hospital. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, v. 3, n. 4, p.388-391, 2005.
- KHAN, L. M. et al. Impact of pharmacovigilance on adverse drug reactions reporting in hospitalized internal medicine patients at Saudi Arabian teaching hospital. *Saudi Med J*, v. 33, n. 8, p.863-868, 2012.
- KHOJA, T. et al. Medication errors in primary care in Riyadh City, Saudi Arabia. *East Mediterr Health J*, v. 17, n. 2, p.156-159, 2011.
- KING, M. A.; ROBERTS, M. S. The influence of the Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) on inappropriate prescribing in Australian nursing homes. *Pharmacy World & Science*, v. 29, n., p.39-42, 2007.
- KIVISTO, J. E. et al. Paediatric poisonings treated in one Finnish main university hospital between 2002 and 2006. *Acta Paediatrica*, v. 97, n. 6, p.790-794, 2008.
- KIVISTO, J. E. et al. Secular Trends in Poisonings Leading to Hospital Admission among Finnish Children and Adolescents between 1971 and 2005. *Journal of Pediatrics*, v. 153, n. 6, p.820-824, 2008.

KIVISTO, J. E. et al. Incidence of poisoning deaths in Finland in 1971-2005. *Hum Exp Toxicol*, v. 27, n. 7, p.567-573, 2008.

KIVISTO, J. E. et al. Poisoning deaths among Finnish children from 1969 to 2003. *Acta Paediatr*, v. 98, n. 10, p.1661-1666, 2009.

KIVISTO, J. E.; RIMPELA, A.; MATTILA, V. M. Adolescent risk factors for poisonings - a prospective cohort study. *Acta Paediatrica*, v. 100, n. 12, p.1596-1602, 2011.

KNUDSEN, P. et al. Preventing medication errors in community pharmacy: root-cause analysis of transcription errors. *Qual Saf Health Care*, v. 16, n., p.285-290, 2007.

KO, S.; CHAN, H. Y.; NG, F. The impact of Emergency Medicine Ward in acute intoxication management. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*, v. 17, n. 4, p.323-331, 2010.

KOBAYASHI, M. et al. Validity of retrospective review of medical records as a means of identifying adverse events: comparison between medical records and accident reports. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, v. 14, n. 1, p.126-130, 2008.

KOH, Y.; FATIMAH, M. K.; LI, S. C. Prevalence of drug-related problems amongst hospitalised patients on polypharmacy in Singapore. *Value in Health*, v. 7, n. 3, p.372-372, 2004.

KOPP, B. et al. AN EVALUATION OF MEDICATION ERRORS AND ADVERSE DRUG EVENTS (ADES) IN A PEDIATRIC ICU.: 244-T. In, 2005. A173 p.

KOZER, E. et al. Variables associated with medication errors in pediatric emergency medicine. *Pediatrics*, v. 110, n. 4, p.737-742, 2002.

KRAVITZ, G. Adverse drug reactions in hospitalized patients: 1. *JAMA*, v. 280, n. 20, p.1741, 1998.

KUDO, K. et al. Pattern of poisoning in Japan: selection of drugs and poisons for systematic toxicological analysis. *Forensic Toxicology*, v. 28, n. 1, p.25-32, 2010.

KULSTAD, E. B. et al. ED overcrowding is associated with an increased frequency of medication errors. *Am J Emerg Med*, v. 28, n. 3, p.304-309, 2010.

KUMAR, P. et al. The impact of polypharmacy intervention on adverse drug reactions and cost of care in new orleans seniors. *Indian Pediatr*, v. 28, n., p.S268, 2007.

KUMAR, V. Accidental poisoning in south west Maharashtra. *Indian Pediatr*, v. 28, n. 7, p.731-735, 1991.

KUNAC, D. et al. Inter- and intra-rater reliability for classification of medication related events in paediatric inpatients. *Qual Saf Health Care*, v. 15, n., p.196-201, 2006.

KYONEN, M. et al. Participation Hospital's Pharmacist in the Voluntary Reporting Adverse Drug Reactions and Costs Involved in their Management. *Drug Saf*, v. 31, n., p.885-960, 2008.

LAI, H. Y. et al. Prevalence of the prescribing of potentially inappropriate medications at ambulatory care visits by elderly patients covered by the Taiwanese National Health Insurance program. *Clin Ther*, v. 31, n. 8, p.1859-1870, 2009.

LALL, S. B. et al. Profile of acute poisoning cases presenting to health centres and hospitals in Oman. *East Mediterr Health J*, v. 9, n. 5-6, p.944-954, 2003.

LAM, L. T. Childhood and adolescence poisoning in NSW, Australia: an analysis of age, sex, geographic, and poison types. *Inj Prev*, v. 9, n. 4, p.338-342, 2003.

LAMMINPAA, A.; RIIHIMAKI, V.; VILSKA, J. Hospitalizations Due to Poisonings in Finland. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 46, n. 1, p.47-55, 1993.

LAPANE, K. L.; HUGHES, C. M. Identifying nursing home residents at high risk for preventable adverse drug events: modifying a tool for use in the Fleetwood Phase III Study. *Consult Pharm*, v. 19, n. 6, p.533-537, 2004.

LAROCHE, M. L. et al. Assessment of Preventability of Adverse Drug Effects Detected in an Emergency Department. *Drug Saf*, v. 29, n. 10, p.911-1010, 2006.

LAROCHE, M. L.; CHARMES, J. P.; MERLE, L. Are Inappropriate Medications the Major Cause of Adverse Drug Reactions in the Elderly? *Drug Saf*, v. 29, n. 10, p.911-1010, 2006.

LAROCHE, M. L. et al. Impact of hospitalisation in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. *Drugs Aging*, v. 23, n. 1, p.49-59, 2006.

LAROCHE, M. L. et al. Relationship between drug-drug interactions and adverse drug effects: A case-control study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 15, n., p.S111-S111, 2006.

LAU, H. S. et al. Non-compliance in elderly people: Evaluation of risk factors by longitudinal data analysis. *Pharmacy World & Science*, v. 18, n. 2, p.63-68, 1996.

LAURIER, C.; MORIDE, Y.; KENNEDY, W. A. Health survey data on potentially inappropriate geriatric drug use. *Ann Pharmacother* 2002, v. 36, n., p.404-409, 2002.

LAW, M. R. et al. The effect of cost on adherence to prescription medications in Canada. *CMAJ*, v. 184, n. 3, p.297-302, 2012.

- LAZAROU, J. et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *JAMA*, v. 280, n. 20, p.1741-1744, 1998.
- LEE, C. Y. et al. Exploring Medication Risk among Older Residents in Supported Residential Services: A Cross-Sectional Study. *J Pharm Pract and Res*, v., n., p.98-101, 2011.
- LEE, C. Y. et al. Prevalence of medication-related risk factors among retirement village residents: a cross-sectional survey. *Age Ageing*, v. 39, n. 5, p.581-587, 2010.
- LEE, H.-L. et al. THE EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSTIC FACTORS OF POISONING. *Epidemiology*, v. 15, n. 4, p.S179-S180, 2004.
- LEONE, R. et al. Drug-Related Deaths: Analysis of an Italian Spontaneous Reporting Database. *Drug Saf*, v. 29, n., p.911-1010, 2006.
- LEONE, R. et al. A Pilot Prospective Observational Hospital Study on Adverse Drug Reactions due to Medication Errors. *Drug Safety*, v. 34, n. 10, p.953-954, 2011.
- LEPORTE, L. et al. Effect of a distraction-free environment n medication errors. *Am J Health-Syst Pharm*, v. 66, n., p.795-796, 2009.
- LERNER, R. et al. Medication errors in a neonatal intensive care unit. *Jornal De Pediatria*, v. 84, n. 2, p.166-170, 2008.
- LEWIS, I. K. et al. Use of medications with potential oral adverse drug reactions in community-dwelling elderly. *Spec Care Dentist*, v. 13, n. 4, p.171-176, 1993.
- LILLEY, R. et al. Hospital care and repetition following self-harm: multicentre comparison of self-poisoning and self-injury. *Br J Psychiatry*, v. 192, n. 6, p.440-445, 2008.
- LIN, Y. J. et al. Risk factors of potentially inappropriate medications among older patients visiting the community health center in rural Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr*, v. 53, n. 2, p.225-228, 2011.
- LINAKIS, J. G.; FREDERICK, K. A. Poisoning deaths not reported to the regional poison control center. *Ann Emerg Med*, v. 22, n. 12, p.1822-1828, 1993.
- LINDBLAD, C. I. et al. Clinically important drug-disease interactions and their prevalence in older adults. *Clin Ther*, v. 28, n. 8, p.1133-1143, 2006.
- LIPNIK-STANGELJ, M. Hospitalizations due to poisonings in Slovenia - epidemiological aspects. *Wiener Klinische Wochenschrift*, v. 122, n., p.54-58, 2010.

LISBY, M.; NIELSEN, L. P.; MAINZ, J. Errors in the medication process: Frequency, type, and potential clinical consequences. *International Journal for Quality in Health Care*, v. 17, n. 1, p.15-22, 2005.

LIU, C. L. et al. Potentially inappropriate prescribing (IP) for elderly medical inpatients in Taiwan: a hospital-based study. *Arch Gerontol Geriatr*, v. 55, n. 1, p.148-151, 2012.

LIU, Q. et al. Poisoning deaths in China: type and prevalence detected at the Tongji Forensic Medical Center in Hubei. *Forensic Sci Int*, v. 193, n. 1-3, p.88-94, 2009.

LIU, S. W. et al. Emergency department boarding is associated with higher medication-related errors but fewer laboratory errors during the early admission period. *Annals of Emergency Medicine*, v. 54, n. 3, p.S66, 2009.

LOCALIO, A. R. et al. Relation between Malpractice Claims and Adverse Events Due to Negligence - Results of the Harvard Medical-Practice Study-III. *New England Journal of Medicine*, v. 325, n. 4, p.245-251, 1991.

LOCKHART, S. P.; BARON, J. H. Changing ethnic and social characteristics of patients admitted for self-poisoning in West London during 1971/2 and 1983/4. *J R Soc Med*, v. 80, n. 3, p.145-148, 1987.

LOPES, D. M. et al. [Analysis of similar drug labeling: potential medication errors]. *Rev Assoc Med Bras*, v. 58, n. 1, p.95-103, 2012.

LOPEZ-PICAZO, J. J. et al. Prevalence and typology of potential drug interactions occurring in primary care patients. *Eur J Gen Pract*, v. 16, n. 2, p.92-99, 2010.

LU, C. Y.; ROUGHEAD, E. Determinants of patient-reported medication errors: a comparison among seven countries. *Int J Clin Pract*, v. 65, n. 7, p.733-740, 2011.

LUGARDON, S. et al. Using a capture-recapture method to assess the frequency of adverse drug reactions in a French university hospital. *Br J Clin Pharmacol*, v. 62, n. 2, p.225-231, 2006.

LUND, C. et al. A one-year observational study of all hospitalized acute poisonings in Oslo: complications, treatment and sequelae. *Scandinavian Journal of Trauma Resuscitation & Emergency Medicine*, v. 20, n., 2012.

LUND, C. et al. Outpatient treatment of acute poisonings in Oslo: poisoning pattern, factors associated with hospitalization, and mortality. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, v. 20, n., p.1, 2012.

LUO, R. et al. Comparison of tools for the assessment of inappropriate prescribing in hospitalized older people. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, v., n., 2011.

MADIGAN, E. A. A description of adverse events in home healthcare. *Home Healthc Nurse*, v. 25, n. 3, p.191-197, 2007.

MAHMOOD, M. et al. Trends in the prevalence of inappropriate prescribing among elderly Medicare beneficiaries, 1992-2001. *Value in Health*, v. 8, n. 3, p.286-286, 2005.

MAHMOOD, M. et al. Potential drug-drug interactions within Veterans Affairs medical centers. *Am J Health Syst Pharm*, v. 64, n. 14, p.1500-1505, 2007.

MAIO, V. et al. Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 35, n., p.219-229, 2010.

MAIO, V. et al. Potentially inappropriate prescribing for elderly patients in 2 outpatient settings. *American Journal of Medical Quality*, v. 21, n. 3, p.162-168, 2006.

MAJORI, S. et al. The impact of acute intoxications in a toxicological unit care in North East Italy. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, v. 53, n. 1, p.8-13, 2012.

MALONE, D. C. et al. Assessment of potential drug-drug interactions with a prescription claims database. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 62, n. 19, p.1983-1991, 2005.

MAMUN, K. et al. Polypharmacy and inappropriate medication use in Singapore nursing homes. *Ann Acad Med Singapore*, v. 33, n. 1, p.49-52, 2004.

MARCELLINO, K.; KELLY, W. N. Potential risks and prevention, Part 3: Drug-induced threats to life. *Am J Health Syst Pharm*, v. 58, n. 15, p.1399-1405, 2001.

MARCHI, A. G. et al. Childhood poisoning: a population study in Trieste, Italy, 1975-1994. *J Clin Epidemiol*, v. 51, n. 8, p.687-695, 1998.

MARK, B. A.; HARLESS, D. W.; BERMAN, W. F. Nurse staffing and adverse events in hospitalized children. *Policy Politics Nursing Practice*, v. 8, n., p.83-92, 2007.

MARTINS, M. et al. Hospital deaths and adverse events in Brazil. *BMC health services research*, v. 11, n., 2011.

MAURER, C. et al. Impact of medical prescription computerisation on the incidence of adverse drug effects. *Revue Des Maladies Respiratoires*, v. 20, n. 3, p.355-363, 2003.

MCALEER, J. A. et al. Trends in the severity of self-poisoning. *Journal of the Royal Society of Medicine*, v. 79, n., p.74-75, 1986.

MCCAIG, L.; BURT, C. Poisoning-Related Visits to Emergency Departments in the United States, 1993-1996. *J Toxicol Clin Toxicol*, v. 37, n. 7, p.817-826, 1999.

MCCARTHY, L. et al. Frequency of risk factors that potentially increase harm from medications in older adults receiving primary care. *Can J Clin Pharmacol*, v. 14, n. 3, p.e283-290, 2007.

MCD TAYLOR, D. et al. Therapeutic errors among children in the community setting: Nature, causes and outcomes. *Journal of Paediatrics and Child Health*, v. 45, n. 5, p.304-309, 2009.

MCLERNON, D. J. et al. Adverse Drug Reaction Reporting in the UK A Retrospective Observational Comparison of Yellow Card Reports Submitted by Patients and Healthcare Professionals. *Drug Safety*, v. 33, n. 9, p.775-788, 2010.

MELSKENS, L.; PETERSEN, P. S. G.; AAGAARD, L. Regional Differences in Reporting Patterns for Adverse Drug Reactions: A Retrospective Analysis of Reports from 2000 to 2009 in VigiBase. *Drug Safety*, v. 33, n. 10, p.902-903, 2010.

MENA, H. C. et al. Epidemiology of intoxications in Chile: ten years of registry. *Revista Medica De Chile*, v. 132, n. 4, p.493-499, 2004.

MENNITI-IPPOLITO, F. et al. Active monitoring of adverse drug reactions in children. *The Lancet*, v. 355, n., p.1613-1614, 2000.

MEREDITH, S. et al. Possible medication errors in home healthcare patients. *J Am Geriatr Soc*, v. 49, n. 6, p.719-724, 2001.

MESSINA, A.; BOTTARO, G. Incidence of the Adverse Reactions to Drugs in a Family Pediatrician Office Setting. *Acta Medica Mediterranea*, v. 27, n. 2, p.111-114, 2011.

MICHEL, P. et al. Monitoring adverse events: How to detect them. *Rev Calidad Asistencial*, v. 20, n. 4, p.204-210, 2005.

MICHENOT, F. et al. Adverse drug reactions in patients older than 70 years during the heat wave occurred in France in summer 2003: a study from the French PharmacoVigilance Database+. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 15, n., p.735-740, 2006.

MIECH, R.; KOESTER, S.; DORSEY-HOLLIMAN, B. Increasing US mortality due to accidental poisoning: the role of the baby boom cohort. *Addiction*, v. 106, n. 4, p.806-815, 2011.

MINCIULLO, P. et al. Challenge test in adverse drug reactions: 47. In, 2007. p.

MINTEGI, S. et al. Emergency Visits for Childhood Poisoning: A 2-Year Prospective Multicenter Survey in Spain. *Pediatric Emergency Care*, v. 22, n. 5, p.334-338, 2006.

MINTEGUI RASO, S. et al. [Emergency department visits for poisoning: epidemiological changes in the last 10 years]. *An Esp Pediatr*, v. 56, n. 1, p.23-29, 2002.

MIREMONT-SALAME, G. et al. Hospital Admissions due to Adverse Drug Reactions: EMIR, a Nationwide Study. *Drug Saf*, v. 31, n. 10, p.885-960, 2008.

MONJO, M. C. et al. Prevalence of drug-related problems in patients visiting the emergency department. *Annals of Emergency Medicine*, v. 48, n. 4, p.S128-S128, 2006.

MONROE, T.; CARTER, M.; PARISH, A. A Case Study Using the Beers List Criteria to Compare Prescribing by Family Practitioners and Geriatric Specialists in a Rural Nursing Home. *Geriatric Nursing*, v. 32, n. 5, p.350-356, 2011.

MONTGOMERY, A. T. et al. Receiving a pharmaceutical care service compared to receiving standard pharmacy service in Sweden--How do patients differ with regard to perceptions of medicine use and the pharmacy encounter? *Res Social Adm Pharm*, v. 6, n. 3, p.185-195, 2010.

MONTGOMERY, A. T. et al. Follow-up of patients receiving a pharmaceutical care service in Sweden. *J Clin Pharm Ther*, v. 33, n. 6, p.653-662, 2008.

MORITA, K. Evaluation of improved safety management program for outpatient drug dispensing in terms of effect on potential adverse drug events. *Kurume Med J*, v. 51, n. 2, p.151-157, 2004.

MORRIS, C. J. et al. Indicators for preventable drug related morbidity: application in primary care. *Qual Saf Health Care*, v. 13, n. 3, p.181-185, 2004.

MORRISS, F. H. et al. Effectiveness of a Barcode Medication Administration System in Reducing Preventable Adverse Drug Events in a Neonatal Intensive Care Unit: A Prospective Cohort Study. *Journal of Pediatrics*, v. 154, n. 3, p.363-368, 2009.

MOSTAZA, J. L. et al. Prevalence and severity of adverse effects in hospitalized patients. *Medicina Clinica*, v. 124, n. 2, p.77-78, 2005.

MOURA, C. S.; ACURCIO, F. A.; BELO, N. O. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci*, v. 12, n. 3, p.266-272, 2009.

MRAYYAN, M. et al. Rate, causes and reporting of medication errors in Jordan: nurses' perspectives. *Journal of Nursing Management*, v. 15, n., p.659-670, 2007.

MRAYYAN, M.; RN, P.; AL-ATIYYAT, N. Medication Errors in University-Affiliated Teaching Hospitals as Compared to Non-University-Affiliated Teaching Hospitals in Jordan. *Nursing Forum Volume*, v. 46, n. 4, p.206-217, 2011.

MUCCI, N. et al. [Profile of acute poisoning in Italy. Analysis of the data reported by Poison Centres]. *Ann Ist Super Sanita*, v. 42, n. 3, p.268-276, 2006.

MUHLBERG, W. et al. Acute poisoning in old and very old patients: a longitudinal retrospective study of 5883 patients in a toxicological intensive care unit. *Z Gerontol Geriatr*, v. 38, n. 3, p.182-189, 2005.

MUNJAL, K. G. et al. Utilization of emergency medical services in a large urban area: description of call types and temporal trends. *Prehosp Emerg Care*, v. 15, n. 3, p.371-380, 2011.

NAESSENS, J. et al. Effect of Illness Severity and Comorbidity on Patient Safety and Adverse Events. *American Journal of Medical Quality*, v. 27, n., p.48-57, 2012.

NAESSENS, J. M. et al. A comparison of hospital adverse events identified by three widely used detection methods. *Int J Qual Health Care*, v. 21, n. 4, p.301-307, 2009.

NARANJO, C. A.; BUSTO, U.; SELLERS, E. M. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, v. 30, n. 2, p.239-245, 1981.

NASCIMENTO, C. C. P. et al. Indicators of healthcare results: Analysis of adverse events during hospital stays. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 16, n. 4, p.746-751, 2008.

NICHOLSON, D. et al. Medication errors: not just a few "bad apples". *J Clin Outcomes Manag*, v. 13, n. 2, p.114-115, 2006.

NIXDORFF, N. et al. Potentially inappropriate medications and adverse drug effects in elders in the ED. *Am J Emerg Med*, v. 26, n. 6, p.697-700, 2008.

NOBILI, A. et al. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 34, n. 4, p.377-386, 2009.

NUCKOLS, T. K. et al. Costs of intravenous adverse drug events in academic and nonacademic intensive care units. *Med Care*, v. 46, n. 1, p.17-24, 2008.

NUNES, P. H. C. et al. Pharmaceutical intervention and prevention of drug related problems. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 44, n. 4, p.691-699, 2008.

O'DONNELL, S. et al. A Retrospective Review of Children Presenting to an Irish Tertiary Emergency Department with Ingestion and Poisoning. *Irish Journal of Medical Science*, v. 179, n., p.S213-S214, 2010.

OBRELI-NETO, P. R. et al. Prevalence and Predictors of Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Cross-Sectional Study in the Brazilian Primary Public Health System. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 15, n. 2, p.344-354, 2012.

OKUMURA, Y. et al. Characteristics, procedural differences, and costs of inpatients with drug poisoning in acute care hospitals in Japan. *Gen Hosp Psychiatry*, v., n., 2012.

OLIVEIRA, R. B. D.; MELO, E. C. P. O sistema de medicação em um hospital especializado no município do Rio de Janeiro. *Esc Anna Nery*, v. 15, n. 3, p.480-489, 2011.

OLSEN, S. et al. Hospital staff should use more than one method to detect adverse events and potential adverse events: incident reporting, pharmacist surveillance and local real-time record review may all have a place. *Qual Saf Health Care*, v. 16, n., p.40-44, 2007.

ORGEAS, M. G. et al. Impact of adverse events on outcomes in intensive care unit patients. *Critical Care Medicine*, v. 36, n. 7, p.2041-2047, 2008.

OTERO, P. et al. Medication errors in pediatric inpatients: prevalence and results of a prevention program. *Pediatrics*, v. 122, n. 3, p.e737-743, 2008.

OUERGHI, S. et al. Epidemiology and nature of adverse events in the ICU. *Critical Care* 2009, v. 13, n., p.P494 2009.

OUMAR, A. A. et al. Adverse Drug Reactions in Children Medical Inpatients in Mali: Prospective Observational Study. *Drug Safety*, v. 33, n. 10, p.909-909, 2010.

OUTTIER, L. et al. Drug interactions and adverse drug reactions in the elderly admitted to the emergency department of ghent university hospital. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 65, n. 2, p.289, 2008.

OZDOGAN, H. et al. Pediatric poisonings in southeast of Turkey: epidemiological and clinical aspects. *Human & Experimental Toxicology*, v. 27, n. 1, p.45-48, 2008.

OZKOSE, Z.; AYOGLU, F. Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Ankara, Turkey. *Hum Exp Toxicol*, v. 18, n. 10, p.614-618, 1999.

PALAZON SANCHEZ, C. et al. [Severe acute intoxication treated in the intensive care unit in 1986-1997]. *Rev Esp Salud Publica*, v. 74, n. 1, p.55-63, 2000.

PALMA-CARLOS, M.; MEDINA, M.; PALMA-CARLOS, A. G. Prevalence of drug adverse reactions in out-patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 119, n. 1, p.S40-S40, 2007.

PAMER, C.; SERPI, T.; FINKELSTEIN, J. Analysis of Maryland poisoning deaths using classification and regression tree (CART) analysis. *AMIA Annu Symp Proc*, v., n., p.550-554, 2008.

PAPALEXANDRIS, T. et al. Retrospective Case Study of Poisoning in Children. *Acta Paediatrica*, v. 99, n., p.119-119, 2010.

PAPPAS, S. H. The cost of nurse-sensitive adverse events. *JONA*, v. 38, n. 5, p.230-236, 2008.

PATADIA, V. et al. Preliminary Comparison of Drug Safety Signal Detection between Spontaneous Reporting Databases and EU-ADR Longitudinal Database Network. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 20, n., p.S342-S343, 2011.

PATANWALA, A. et al. A Prospective Observational Study of Medication Errors in a Tertiary Care Academic Emergency Department. *Annals of Emergency Medicine*, v. 54, n. 3, p.S44-S44, 2009.

PATANWALA, A. E. et al. A prospective observational study of medication errors in a tertiary care emergency department. *Ann Emerg Med*, v. 55, n. 6, p.522-526, 2010.

PATEL, B. et al. Parental poison prevention practices and their relationship with perceived toxicity: cross-sectional study. *Injury Prevention*, v. 14, n. 6, p.389-395, 2008.

PATEL, H. et al. Computerized Prescriber Order Entry Does Not Decrease Medication Errors Upon Implementation In a Community Hospital Emergency Department: 21. *Annals of Emergency Medicine*, v. 56, n. 3, p.S8, 2010.

PATTERSON, E. S.; COOK, R. I.; RENDER, M. L. Improving patient safety by identifying side effects from introducing bar coding in medication administration. *J Am Med Inform Assoc*, v. 9, n., p.540-553, 2002.

PAYNE, R. A. et al. Patterns and predictors of re-admission to hospital with self-poisoning in Scotland. *Public Health*, v. 123, n. 2, p.134-137, 2009.

PELLICOTTI, J. D. S. S.; KIMURA, M. Medications Errors and Health-Related Quality of Life of Nursing Professionals in Intensive Care Units. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, v. 18, n. 6, p.1062-1069, 2010.

PENG, C. C. et al. Retrospective drug utilization review: Incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. *J Managed Care Pharm*, v. 9, n. 6, p.513-522, 2003.

PETERSEN, P. S. G.; MELSKENS, L.; AAGAARD, L. Influences of Socio-Economic Factors for Adverse Drug Reaction Reporting Patterns: A Retrospective Analysis of Reports from 2000-2009 in VigiBase. *Drug Safety*, v. 33, n. 10, p.903-903, 2010.

PETROVA, E. Nurses' perceptions of medication errors in Malta. *Nursing Standard*, v. 24, n. 33, p.41-48, 2010.

PHILLIPS, D. P.; CHRISTENFELD, N.; GLYNN, L. M. Increase in U.S. medication error deaths between 1983 and 1993. *The Lancet*, v. 351, n., p.643-644, 1998.

PINES, J. et al. Postdischarge Adverse Events for 1-Day Hospital Admissions in Older Adults Admitted From the Emergency Department. *Annals of Emergency Medicine*, v. 56, n. 3, p.253-257, 2010.

PINHEIRO, L. C. et al. Spontaneous reports of adverse drug reactions: A retrospective analysis using the Portuguese Southern Regional Pharmacovigilance Unit database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 15, n., p.S126-S126, 2006.

PINHEIRO, L. S. et al. Prospective observational study of adverse drug reactions (ADR) in an Internal Medicine Department. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 15, n., p.S209-S209, 2006.

PINTO, M. C. X.; FERRÉ, F.; PINHEIRO, M. L. P. Potentially inappropriate medication use in a city of Southeast Brazil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 48, n. 1, p.79-86, 2012.

PIT, S. W.; BYLES, J. E.; COCKBURN, J. Prevalence of self-reported risk factors for medication misadventure among older people in general practice. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, v. 14, n. 2, p.203-208, 2008.

PITT, S. W.; BYLES, J. E.; COCKBURN, J. Medication review: Patient selection and general practitioner's report of drug-related problems and actions taken in elderly Australians. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 55, n. 6, p.927-934, 2007.

POLIVKA, B. J.; ELLIOTT, M. B.; WOLOWICH, W. R. Comparison of poison exposure data: NHIS and TESS data. *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*, v. 40, n. 7, p.839-845, 2002.

PONAMPALAM, R. Demographics of adverse drug reactions in Singapore. *Annals Academy of Medicine*, v., n., p.A28, 2006.

PONTE, M. et al. Pharmacovigilance in a tertiary care hospital in Argentina (Developing Country). In: ISOP Annual meeting 2009. França, 2009. 879-880 p.

PONTE, M. L.; SERRA, H. A.; WACHS, A. Approaching a New Method to Express the Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *Drug Safety*, v. 34, n. 10, p.989-989, 2011.

POON, E. G. et al. Effect of barcode technology on the incidence of medication dispensing errors and potential adverse drug events in a hospital pharmacy. *Journal of General Internal Medicine*, v. 20, n., p.199-199, 2005.

POTIKURI, D. et al. Pattern of Adverse Drug Reactions (ADRs) in Medical Wards of a Tertiary Care Hospital through Spontaneous Reporting System. *Drug Saf*, v. 29, n. 10, p.911-1010, 2006.

PROVIN, M. P. et al. Atenção Farmacêutica em Goiânia: inserção do farmacêutico na Estratégia Saúde da Família. *Saúde Soc*, v. 19, n. 3, p.717-724, 2010.

PUGH, M. J. et al. Assessing potentially inappropriate prescribing in the elderly Veterans Affairs population using the HEDIS 2006 quality measure. *J Manag Care Pharm*, v. 12, n. 7, p.537-545, 2006.

PUGH, M. J. et al. Potentially inappropriate prescribing for the elderly: effects of geriatric care at the patient and health care system level. *Med Care*, v. 46, n. 2, p.167-173, 2008.

QUENEAU, P. et al. [An epidemiological survey on iatrogenic disease in hospitals]. *Rev Med Interne*, v. 14, n. 10, p.949, 1993.

RADOSEVIC, N.; GANTUMUR, M.; VLAHOVIC-PALCEVSKI, V. Potentially inappropriate prescribing to hospitalised patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 17, n. 7, p.733-737, 2008.

RAHMAWATI, F. et al. Potentiality of drug-drug interactions in hospitalized geriatric patients in a private hospital, Yogyakarta, Indonesia. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, v. 3, n. 3, p.191-194, 2010.

RAIZADA, A. et al. Profile of hospital admissions following acute poisoning from a major teaching hospital in North India. *Trop Doct*, v. 42, n. 2, p.70-73, 2012.

RAJASURIAR, R. et al. Profile of poisoning admissions in Malaysia. *Hum Exp Toxicol*, v. 26, n. 2, p.73-81, 2007.

RAJI, M. A. et al. Potentially inappropriate medication use by elderly Mexican Americans. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 37, n., p.1197-1202, 2003.

RAMASWAMY, R. et al. Physician knowledge and confidence in potentially inappropriate prescribing for the elderly: A multi-institutional cross-sectional survey. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 57, n., p.S181-S181, 2009.

RAMBHADE, S. et al. A survey on polypharmacy and use of inappropriate medications. *Toxicol Int*, v. 19, n. 1, p.68-73, 2012.

RAMESHA, K. N.; RAO, K. B.; KUMAR, G. S. Pattern and outcome of acute poisoning cases in a tertiary care hospital in Karnataka, India. *Indian J Crit Care Med*, v. 13, n. 3, p.152-155, 2009.

RAMIREZ, E. et al. A Pharmacovigilance Program From Laboratory Signals for the Detection and Reporting of Serious Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 87, n. 1, p.74-86, 2010.

RASCHKE, R. et al. A Computer Alert System to Prevent Injury From Adverse Drug Events: Development and Evaluation in a Community Teaching Hospital. *JAMA*, v. 280, n., p.1317-1320, 1998.

RASHED, A. N. et al. ADVISE: Adverse Drug Reactions in Children-International Surveillance and Evaluation - a multicentre cohort study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 21, n. 1, p.116-117, 2012.

RASOULI, M. R. et al. Epidemiology of injuries and poisonings in emergency departments in Iran. *Public Health*, v. 125, n. 10, p.727-733, 2011.

REGUEIRO, M. et al. Uso de medicamentos en adultos mayores no institucionalizados. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, v. 28, n. 4, p.643-647, 2011.

REITH, D. M.; PITT, W. R.; HOCKEY, R. Childhood poisoning in Queensland: an analysis of presentation and admission rates. *J Paediatr Child Health*, v. 37, n. 5, p.446-450, 2001.

RHOADS, M.; THAI, A. Potentially inappropriate medications ordered for elderly residents of assisted living homes and assisted living centers. *Consult Pharm*, v. 17, n., p.587-593, 2002.

RICHESSON, R. et al. An Automated Standardized System for Managing Adverse Events in Clinical Research Networks. *Drug Saf*, v. 31, n. 10, p.807-822, 2008.

RIDGE, K. W. et al. Medication errors during hospital drug rounds. *Qual Health Care*, v. 4, n. 4, p.240-243, 1995.

RIVKIN, A.; YIN, H. J. Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients. *Journal of Critical Care*, v. 26, n. 1, 2011.

ROBERTS, J. C. et al. The pattern of childhood poisoning in the western Cape. *S Afr Med J*, v. 78, n. 1, p.22-24, 1990.

ROBERTS, L. et al. Impact of health information technology on detection of potential adverse drug events at the ordering stage. *Am J Health-Syst Pharm*, v. 67, n. 1, p.1838-1846, 2010.

RODRIGUEZ, C. C. et al. Acute intoxication: differences in men and women. *Emergencias*, v. 22, n. 6, p.435-440, 2010.

ROMMERS, M. K.; TEEPE-TWISS, I. M.; GUCHELAAR, H. J. A Computerized Adverse Drug Event Alerting System Using Clinical Rules A Retrospective and Prospective Comparison with Conventional Medication Surveillance in the Netherlands. *Drug Safety*, v. 34, n. 3, p.233-242, 2011.

ROSETE, A. et al. Medication Errors Detected By Retrospective Analysis in Pediatric Hospitalized Patients. *Drug Safety*, v. 31, n. 10, p.938-939, 2008.

ROSS, C. J. D. et al. Genotypic approaches to therapy in children - A national active surveillance network (GATC) to study the pharmacogenomics of severe adverse drug reactions in children. In: (Ed.). Autoimmunity, Pt B: Novel Applications of Basic Researched., 2007. p. 177-192.

ROSS, L. M.; WALLACE, J.; PATON, J. Y. Medication errors in a paediatric teaching hospital in the UK: five years operational experience. *Arch Dis Child*, v. 83, n. 6, p.492-497, 2000.

ROSSING, C.; HANSEN, E. H.; KRASS, I. The provision of pharmaceutical care in Denmark: a cross-sectional survey. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 28, n., p.311-318, 2003.

ROTH, M. T.; IVEY, J. L. Self-reported medication use in community-residing older adults: A pilot study. *Am J Geriatr Pharmacother*, v. 3, n. 3, p.196-204, 2005.

ROTENKOLBER, D. et al. ADVERSE DRUG REACTIONS IN GERMANY: COST ANALYSIS OF INTERNAL MEDICINE HOSPITALIZATIONS: PHP8. In, 2008. A364-A365 p.

RUGELES, S.; CASTRO, J. F.; BORRERO, Á. J. Errores en la atención en salud: estudio piloto para el diseño de procesos más seguros en el Hospital Universitario San Ignacio. *Rev Colomb Cir*, v. 19, n. 2, p.126-132, 2004.

RUNCIMAN, W. et al. Adverse drug events and medication errors in Australia. *International Journal for Quality in Health Care*, v. 15, n. 1, p.i49-i59, 2003.

RUTHS, S.; STRAAND, J.; NYGAARD, H. A. Multidisciplinary medication review in nursing home residents: what are the most significant drug-related problems? The Bergen District Nursing Home (BEDNURS) study. *Qual Saf Health Care*, v. 12, n. 3, p.176-180, 2003.

RYAN, C. et al. Potentially inappropriate prescribing in older residents in Irish nursing homes. *Age Ageing*, v., n., 2012.

SAHIN, S.; CARMAN, K. B.; DINLEYICI, E. C. Acute Poisoning in Children; Data of a Pediatric Emergency Unit. *Iranian Journal of Pediatrics*, v. 21, n. 4, p.479-484, 2011.

SAKOWSKI, J. et al. Using a bar-coded medication administration system to prevent medication errors in a community hospital network. *Am J Health-Syst Pharm*, v. 62, n., p.2619-2625, 2005.

SAKUMA, M.; MD, P.; MORIMOTO, T. Adverse Drug Events Due to Potentially Inappropriate Medications. *Arch Intern Med*, v. 171, n. 21, p.1959, 2011.

SALAMANO, M. et al. [Patient safety: Use of quality management to prevent medication errors in the hospital medication use cycle.]. *Rev Calid Asist*, v., n., 2012.

SALAZAR, L. N. et al. [Prospective assessment of medication errors in critically ill patients in a university hospital]. *Rev Med Chil*, v. 139, n. 11, p.1458-1464, 2011.

SÁNCHEZ CUERVO, M. et al. Detección y análisis de reacciones adversas a medicamentos en el servicio de urgencias de un hospital general. *Farm Hosp*, v. 30, n. 2, p.78-84, 2006.

SANFÉLIX, J. et al. Gender influence in the quantity of drugs used in primary care. *Gac Sanit*, v. 22, n. 1, p.11-19, 2008.

SAUER, B.; WINTERSTEIN, A.; MATTENKLOTZ, A. DESIGN AND VALIDITY OF AUTOMATED HEALTH CARE DATA SCREENS TO DETECT IN-HOSPITAL ADVERSE DRUG EVENTS. In, 2002. 225-226 p.

SAUER, B. C. et al. Computerized indicators of potential drug-related emergency department and hospital admissions. *Am J Manag Care*, v. 13, n. 1, p.29-35, 2007.

SAVAGE, I. et al. Medication errors with electronic prescribing (eP): Two views of the same picture. *BMC Health Serv Res*, v. 10, n., p.135, 2010.

SCHAPER, A. et al. Intoxication-related fatalities in northern Germany. *Eur J Intern Med*, v. 17, n. 7, p.474-478, 2006.

SCHMERTMANN, M.; WILLIAMSON, A.; BLACK, D. Stable age pattern supports role of development in unintentional childhood poisoning. *Inj Prev*, v. 14, n. 1, p.30-33, 2008.

SCHNEIDER, E.; CAMPESE, V. Adverse Drug Responses: An Increasing Threat to the Well-being of Older Patients: Comment on "Development and Validation of a

Score to Assess Risk of Adverse Drug Reactions Among In-Hospital Patients 65 Years or Older". Arch Intern Med, v. 170, n. 13, p.1148-1149, 2010.

SECOLI, S. R. et al. Risk of potential drug-drug interactions among brazilian elderly: A population-based, cross-sectional study. Drugs and Aging, v. 27, n. 9, p.759-770, 2010.

SEKHAR, M. S. et al. Study on drug related hospital admissions in a tertiary care hospital in South India. Saudi Pharmaceutical Journal, v. 19, n. 4, p.273-278, 2011.

SELLAR, C.; HAWTON, K.; GOLDACRE, M. J. Self-poisoning in adolescents. Hospital admissions and deaths in the Oxford region 1980-85. Br J Psychiatry, v. 156, n., p.866-870, 1990.

SENARATHNA, L. et al. Validity of referral hospitals for the toxicovigilance of acute poisoning in Sri Lanka. Bull World Health Organ, v. 90, n. 6, p.436-443A, 2012.

SEVILLA-GODINEZ, R. E. et al. [Prevalence of risk factor for intoxications and poisoning at home related to socioeconomic level]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, v. 49, n. 1, p.17-22, 2011.

SEYNAEVE, S. et al. Adverse drug events in the critical care unit. Critical Care, v. 14, n., p.S150, 2010.

SHAH, R. et al. Trends in deaths from drug overdose and poisoning in England and Wales 1993-1998. Journal of Public Health Medicine, v. 23, n. 3, p.242-246, 2001.

SHAREK, P. et al. Performance Characteristics of a Methodology to Quantify Adverse Events over Time in Hospitalized Patients. HSR: Health Services Research, v. 46, n. 2, p.654-678, 2011.

SHAREK, P. J. et al. Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs. Pediatrics, v. 118, n. 4, p.1332-1340, 2006.

SHARIF, F.; KHAN, R. A.; KEENAN, P. Poisoning in a paediatric hospital. Ir J Med Sci, v. 172, n. 2, p.78-80, 2003.

SHIYANBOLA, O. O.; FARRIS, K. B. Concerns and beliefs about medicines and inappropriate medications: An internet-based survey on risk factors for self-reported adverse drug events among older adults. The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy, v. 8, n. 3, p.245-257, 2010.

SHIYANBOLA, O. O. et al. Risk factors of self-reported adverse drug events among Medicare enrollees before and after Medicare Part D. Pharmacy Practice, v. 7, n. 4, p.218-227, 2009.

SHULMAN, R. et al. Medication errors: a prospective cohort study of hand-written and computerised physician order entry in the intensive care unit. *Crit Care*, v. 9, n. 5, p.R516-521, 2005.

SILAS, R.; TIBBALLS, J. Adverse events and comparison of systematic and voluntary reporting from a paediatric intensive care unit. *Qual Saf Health Care*, v. 19, n. 6, p.568-571, 2010.

SILVA, M. D. G. et al. Concomitant prescribing and dispensing errors at a Brazilian hospital: A descriptive study. *CLINICS*, v. 66, n. 10, p.1691-1697, 2011.

SILWER, L.; LUNDBORG, C. S. Patterns of drug use during a 15 year period: data from a Swedish county, 1988-2002. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 14, n., p.813-820, 2005.

SIMONI-WASTILA, L.; STRICKLER, G. Risk factors associated with problem use of prescription drugs. *American Journal of Public Health*, v. 94, n. 2, p.266-268, 2004.

SIMPSON, J. et al. Reducing medication errors in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, v. 89, n., p.F480-F482, 2004.

SINGH, D.; JIT, I.; TYAGI, S. Changing trends in acute poisoning in Chandigarh zone: a 25-year autopsy experience from a tertiary care hospital in northern India. *Am J Forensic Med Pathol*, v. 20, n. 2, p.203-210, 1999.

SINGH, S. et al. Changing pattern of childhood poisoning (1970-1989): experience of a large north Indian hospital. *Indian Pediatr*, v. 32, n. 3, p.331-336, 1995.

SINGH, S.; TRIVEDI, A. Spontaneous Reports as Evidence of Adverse Drug Reactions. *Southern Medical Association*, v., n., p.16, 2008.

SMITH, A. J. Self-poisoning with drugs: a worsening situation. *Br Med J*, v. 4, n. 5833, p.157-159, 1972.

SMITS, M. et al. Exploring the causes of adverse events in hospitals and potential prevention strategies. *Quality & Safety in Health Care*, v. 19, n. 5, 2010.

SOMERS, A. et al. Applicability of an Adapted Medication Appropriateness Index for Detection of Drug-Related Problems in Geriatric Inpatients. *Geriatr Pharmacother*, v. 10, n. 2, p.101-109, 2012.

SORENSEN, L. et al. Medication management at home: medication-related risk factors associated with poor health outcomes. *Age Ageing*, v. 34, n. 6, p.626-632, 2005.

\_\_\_\_\_. Medication management at home: medication risk factor prevalence and inter-relationships. *J Clin Pharm Ther*, v. 31, n. 5, p.485-491, 2006.

- SOSLOW, A. R. Acute drug overdose: one hospital's experience. *Ann Emerg Med*, v. 10, n. 1, p.18-21, 1981.
- SOUSA, N. et al. Adverse drug reactions in adults attending different consultations: 556. *Allergy*, v. 63, n. 88, p.216, 2008.
- SOUSA, S. et al. Polimedicação em doentes idosos: adesão à terapêutica. *Rev Port Clin Geral*, v. 27, n., p.176-182, 2011.
- SPENCER, D. et al. Effect of a computerized prescriber-order-entry system on reported medication errors. *Am J Health-Syst Pharm.*, v. 62, n., p.416-419, 2005.
- SPILLER, H. A.; SINGLETON, M. D. Comparison of incidence of hospital utilization for poisoning and other injury types. *Public Health Rep*, v. 126, n. 1, p.94-99, 2011.
- ST GEORGE, D. Monitoring the frequency of side effects of drugs: Data from several sources are needed to show numbers taking drugs. *BMJ*, v., n., p.1419, 1996.
- STAFFORD, A. C.; ALSWAYAN, M. S.; TENNI, P. C. Inappropriate prescribing in older residents of Australian care homes. *J Clin Pharm Ther*, v. 36, n. 1, p.33-44, 2011.
- STANISTREET, D.; JEFFREY, V. Injury and poisoning mortality among young men-- are there any common factors amenable to prevention? *Crisis*, v. 24, n. 3, p.122-127, 2003.
- STANWELL SMITH, R. An epidemiological study of self poisoning in Penarth (South Wales). *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, v. 67, n. 7, p.675-677, 1974.
- STARNER, C. I. et al. Effect of a Retrospective Drug Utilization Review on Potentially Inappropriate Prescribing in the Elderly. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, v. 7, n. 1, p.11-19, 2009.
- STEINMAN, M. A. et al. Do geriatric conditions increase risk of adverse drug reactions in ambulatory elders? Results from the VA GEM Drug Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, v. 66, n. 4, p.444-451, 2011.
- STEINMAN, M. A. et al. Geriatric Conditions, Medication Use, and Risk of Adverse Drug Events in a Predominantly Male, Older Veteran Population. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 59, n. 4, p.615-621, 2011.
- STERNFELD, I.; PERRAS, N.; CULROSS, P. L. Development of a coroner-based surveillance system for drug-related deaths in Los Angeles county. *J Urban Health*, v. 87, n. 4, p.656-669, 2010.

- STEWART, S.; PEARSON, S. Uncovering a multitude of sins: medication management in the home post acute hospitalisation among the chronically ill. *Aust N Z J Med*, v. 29, n. 2, p.220-227, 1999.
- STOCKL, K. M. et al. Clinical and Economic Outcomes Associated With Potentially Inappropriate Prescribing in the Elderly. *American Journal of Managed Care*, v. 16, n. 1, p.E1-E10, 2010.
- STOCKWELL, D.; SLONIM, A.; MD, D. Detecting medication errors: A job for Six Sigma\*. *Pediatr Crit Care Med*, v. 8, n. 2, p.190-192, 2007.
- STOKER, L. S. et al. Incidence and risk factors of hospital admissions related to medication in the Netherlands (HARM): Results of a pilot study. *Drug Safety*, v. 29, n. 10, p.958-958, 2006.
- STRATTON, K. et al. Reporting of Medication Errors by Pediatric Nurses. *Journal of Pediatric Nursing*, v. 19, n. 6, p.385-392, 2004.
- TAEGTMAYER, A. B. et al. Electronic prescribing increases uptake of clinical pharmacologists' recommendations in the hospital setting. *Br J Clin Pharmacol*, v. 72, n. 6, p.958-964, 2011.
- TAGLIAFERRO, Z. A.; BRACAMONTE, G. Pacientes atendidos en un Centro Toxicológico de Venezuela. *Rev. salud pública*, v. 12, n. 2, p.220-227, 2010.
- TAKAGI, C. et al. Detection and Prevention of Adverse Drug Reactions in In-Patients of a Brazilian University Hospital. *Drug Saf*, v. 31, n. 10, p.885-960, 2008.
- TAMBLYN, R. et al. Adverse events associated with prescription drug cost-sharing among poor and elderly persons. *JAMA*, v. 285, n. 4, p.421-429, 2001.
- TAN, T.; VAN BEVER, H. Prevalence of self-reported adverse drug reaction/drug allergy in a Singaporean paediatric population. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 119, n. 1, p.S125-S125, 2007.
- TANG, F.-I. et al. Nurses relate the contributing factors involved in medication errors. *Journal of Clinical Nursing*, v. 16, n., p.447-457, 2007.
- TARTAGLIA, R. et al. [Adverse events and preventable consequences: retrospective study in five large Italian hospitals]. *Epidemiol Prev*, v. 36, n. 3-4, p.151-161, 2012.
- TATONETTI, N. P.; FERNALD, G. H.; ALTMAN, R. B. A novel signal detection algorithm for identifying hidden drug-drug interactions in adverse event reports. *J Am Med Inform Assoc*, v. 19, n., p.79-85, 2012.

TAVASSOLI, N. et al. Estimation of time devoted to adverse drug reactions assessment in an internal medicine department. *Br J Clin Pharmacol*, v. 60, n. 4, p.452-453, 2005.

TAXIS, K.; DEAN, B.; BARBER, N. Hospital drug distribution systems in the UK and Germany - a study of medication errors. *Pharmacy World & Science*, v. 21, n. 1, p.25-31, 1999.

TAYLOR, D. M.; CAMERON, P. A.; EDDEY, D. Recurrent overdose: patient characteristics, habits, and outcomes. *J Accid Emerg Med*, v. 15, n. 4, p.257-261, 1998.

TEIGE, B.; KAA, E.; BUGGE, A. A comparison of drug-related deaths in Oslo, Norway and Aarhus, Denmark. *J Forensic Sci Soc*, v. 28, n. 5-6, p.311-319, 1988.

TEINILA, T.; KAUNISVESI, K.; AIRAKSINEN, M. Primary care physicians' perceptions of medication errors and error prevention in cooperation with community pharmacists. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, v. 7, n., p.162-179, 2011.

TEYMOORIAN, S.; DUTCHER, D.; WOODS, M. ASSOCIATION BETWEEN POSTDISCHARGE ADVERSE DRUG REACTIONS AND 30-DAY HOSPITAL READMISSION IN PATIENTS AGED 80 AND OLDER. *Journal American Geriatrics Society*, v. 59, n. 5, p.948-949, 2011.

THANACOODY, R. H.; JAY, J.; SHERVAL, J. The association between drug related deaths and prior contact with hospital-based services. *Scott Med J*, v. 54, n. 4, p.7-10, 2009.

TINOCO, A. et al. Comparison of computerized surveillance and manual chart review for adverse events. *Journal of the American Medical Informatics Association*, v. 18, n. 4, p.491-497, 2011.

TRAYNOR, K. Adverse events occur after hospital discharge, study finds. *Am J Health-Syst Pharm*, v. 60, n., p.534, 2003.

TRILLER, D. et al. Resolution of drug-related problems in home care patients through a pharmacy referral service. *Am J Health-Syst Pharm*, v. 60, n., p.905-910, 2003.

TRILLER, D. A.; CLAUSE, S. L.; HAMILTON, R. A. Risk of adverse drug events by patient destination after hospital discharge. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 62, n. 18, p.1883-1889, 2005.

TSAI, K. T. et al. Medication Adherence Among Geriatric Outpatients Prescribed Multiple Medications. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, v. 10, n., p.61-68, 2012.

- TULNER, L. R. et al. Discrepancies in Reported Drug Use in Geriatric Outpatients: Relevance to Adverse Events and Drug-Drug Interactions. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, v. 7, n. 2, p.93-104, 2009.
- UCHA-SAMARTIN, M. et al. [Pharmaceutical care strategies to prevent medication errors]. *Rev Calid Asist*, v. 24, n. 4, p.149-154, 2009.
- UNNIKRISHNAN, B.; SINGH, B.; RAJEEV, A. Trends of acute poisoning in south Karnataka. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, v. 3, n. 2, p.149-154, 2005.
- UNROE, K. T. et al. Inpatient Medication Reconciliation at Admission and Discharge: A Retrospective Cohort Study of Age and Other Risk Factors for Medication Discrepancies. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, v. 8, n. 2, p.115-126, 2010.
- VAN DER HOOFT, C. S. et al. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria--a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*, v. 60, n. 2, p.137-144, 2005.
- VAN DER SIJS, H. et al. Turning off frequently overridden drug alerts: limited opportunities for doing it safely. *J Am Med Inform Assoc*, v. 15, n. 4, p.439-448, 2008.
- VAN DER SIJS, H. et al. Drug safety alert generation and overriding in a large Dutch university medical centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 18, n. 10, p.941-947, 2009.
- VAN DOORMAAL, J. et al. Comparison of methods for identifying patients at risk of medication-related harm. *Qual Saf Health Care*, v., n., p.1-5, 2010.
- VAN GIJSSEL-WIERSMA, D. G.; VAN DEN BEMT, P.; WALENBERGH-VAN VEEN, M. C. M. Influence of computerised medication charts on medication errors in a hospital. *Drug Safety*, v. 28, n. 12, p.1119-1129, 2005.
- VAN PUIJENBROEK, E. P. et al. Determinants of signal selection in a spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*, v. 52, n. 5, p.579-586, 2001.
- VANDENBERG, M. J.; JENSON, S. B.; JUDGE, B. S. Repeat use of a regional poison center: A retrospective analysis. *Clinical Toxicology*, v. 44, n. 5, p.776-777, 2006.
- VENTURA, C. M.; ALVES, J. G.; MENESSES JDO, A. [Adverse events in a Neonatal Intensive Care Unit]. *Rev Bras Enferm*, v. 65, n. 1, p.49-55, 2012.

VERMES, A. et al. Drug intoxication and hospital admission: a retrospective study at a large dutch university hospital. In: Proceedings of the Dutch Society for Clinical Pharmacology and Biopharmacy, 2003. 473 p.

VERMES, A. et al. Intoxication with therapeutic and illicit drug substances and hospital admission to a Dutch university hospital. *Neth J Med*, v. 61, n. 5, p.168-172, 2003.

VINCENT, C.; NEALE, G.; WOLOSHYNOWYCH, M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *British Medical Journal*, v. 322, n. 7285, p.517-519, 2001.

VINKS, T. H. et al. Identification of potential drug-related problems in the elderly: the role of the community pharmacist. *Pharm World Sci*, v. 28, n. 1, p.33-38, 2006.

VISWANATHAN, H.; BHARMAL, M.; THOMAS, J. Prevalence and correlates of potentially inappropriate prescribing among the ambulatory elderly in 2001. *Value in Health*, v. 7, n. 3, p.229-229, 2004.

VOGUS, T. J.; SUTCLIFFE, K. M. The impact of safety organizing, trusted leadership, and care pathways on reported medication errors in hospital nursing units. *Med Care*, v. 45, n. 10, p.997-1002, 2007.

VOGUS, T. J.; SUTCLIFFE, K. M. The impact of safety organizing, trusted leadership, and care pathways on reported medication errors in hospital nursing units. *J Nurs Adm*, v. 41, n. 7-8 Suppl, p.S25-30, 2011.

VONBACH, P. et al. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med*, v. 19, n. 6, p.413-420, 2008.

VOUGIOUKLAKIS, T.; BOUMBA, V. A.; MITSELOU, A. Fatal poisoning in the region of Epirus, Greece, during the period 1998-2004. *J Clin Forensic Med*, v. 13, n. 6-8, p.321-325, 2006.

VROEGOP, M. et al. Development and testing of a protocol to aid decision making after acute intoxication. *Br J Clin Pharmacol*, v. 68, n. 1, p.136, 2009.

WAHAB, M. S.; NYFORT-HANSEN, K.; KOWALSKI, S. R. Inappropriate prescribing in hospitalised Australian elderly as determined by the STOPP criteria. *Int J Clin Pharm*, v., n., 2012.

WALSH, K. et al. Medication errors in the homes of children with chronic conditions. *Arch Dis Child*, v. 96, n., p.581-586, 2011.

WANG, C. L. et al. Emergency Department Visits for Medical Device-Associated Adverse Events Among Children. *Pediatrics*, v. 126, n. 2, p.247-259, 2010.

WANG, L. Y.; LEE, W. C. Studying the causes of adverse drug reactions: circumvent the warning-interfered bias using the case - case comparison approach. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 61, n. 5, p.516-516, 2008.

WARRICK, C. et al. A clinical information system reduces medication errors in paediatric intensive care. *Intensive Care Med*, v. 37, n. 4, p.691-694, 2011.

WAWRUCH, M. et al. Perception of potentially inappropriate medication in elderly patients by Slovak physicians. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, v. 15, n., p.829-834, 2006.

WEINGART, S. et al. A Physician-based Voluntary Reporting System for Adverse Events and Medical Errors. *J Gen Intern Med*, v. 16, n., p.809-814, 2001.

WEINGART, S. et al. An Empirical Model to Estimate the Potential Impact of Medication Safety Alerts on Patient Safety, Health Care Utilization, and Cost in Ambulatory Care. *Arch Intern Med*. 2009, v. 169, n. 16, p.1465-1473, 2009.

WERNECK, G. L.; HASSELMANN, M. H. Profile of Hospital Admissions Due to Acute Poisoning among Children under 6 Years of Age in the Metropolitan Region of Rio De Janeiro, Brazil. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, v. 55, n. 3, p.302-307, 2009.

WESTERLUND, T.; MARKLUND, B. Assessment of the clinical and economic outcomes of pharmacy interventions in drug-related problems. *J Clin Pharm Ther*, v. 34, n. 3, p.319-327, 2009.

WETZELS, R. et al. Mix of methods is needed to identify adverse events in general practice: A prospective observational study. *Bmc Family Practice*, v. 9, n., 2008.

\_\_\_\_\_. Harm caused by adverse events in primary care: a clinical observational study. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, v. 15, n. 2, p.323-327, 2009.

WILLCOX, S. M.; HIMMELSTEIN, D. U.; WOOLHANDLER, S. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. *JAMA*, v. 272, n., p.292-296, 1994.

WILLIAMS, D. J. et al. Detection of adverse events in a Scottish hospital using a consensus-based methodology. *Scott Med J*, v. 53, n. 4, p.26-30, 2008.

WILSON, D. G. et al. Medication errors in paediatric practice: insights from a continuous quality improvement approach. *Eur J Pediatr*, v. 157, n. 9, p.769-774, 1998.

WOLFF, A. M.; BOURKE, J. Detecting and reducing adverse events in an Australian rural base hospital emergency department using medical record screening and review. *Emerg Med J*, v. 19, n. 1, p.35-40, 2002.

WOLFF, A. M. et al. Detecting and reducing hospital adverse events: outcomes of the Wimmera clinical risk management program. *Med J Aust*, v. 174, n. 12, p.621-625, 2001.

WOODS, D. et al. Adverse events and preventable adverse events in children. *Pediatrics*, v. 115, n. 1, p.155-160, 2005.

YAMAMOTO, M. S.; PETERLINI, M. A. S.; BOHOMOL, E. Notificação espontânea de erros de medicação em hospital universitário pediátrico. *Acta Paul Enferm*, v. 24, n. 6, p.766-771, 2011.

YLINEN, S. et al. The use of prescription medicines and self-medication among children-a population-based study in Finland. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, v. 19, n., p.1000-1008, 2010.

YOUN, H.-Y.; KIM, H.-J.; LA, H.-O. Voluntary reporting of adverse drug reactions in a Korean hospital. *Am J Health-Syst Pharm*, v. 64, n., p.1469, 2007.

YUSUFF, K. B.; TAYO, F.; AINA, B. A. Pharmacists' participation in the documentation of medication history in a developing setting: An exploratory assessment with new criteria. *Pharmacy Practice*, v. 8, n. 2, p.139-145, 2010.

ZARGARZADEH, A. H.; MINAEIYAN, M.; TORABI, A. Prescription and nonprescription drug use in Isfahan, Iran: An observational, cross-sectional study. *Curr Ther Res Clin Exp*, v. 69, n., p.76-87, 2008.

ZEGERS, M. et al. Variation in the rates of adverse events between hospitals and hospital departments. *International Journal for Quality in Health Care*, v. 23, n. 2, p.126-133, 2011.

ZHAN, C. et al. Potentially inappropriate medication use in the community dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA*, v. 286, n., p.2823-2829, 2001.

ZWAAN, L. et al. Patient Record Review of the Incidence, Consequences, and Causes of Diagnostic Adverse Events. *Archives of Internal Medicine*, v. 170, n. 12, p.1014-1020, 2010.