

Aplicação da metodologia *Trigger Tool* para detecção de reações adversas a medicamentos em pacientes de unidade de terapia intensiva

*Application of the *Trigger Tool* methodology to detect adverse drug reactions in intensive care unit patients*

*Aplicación de la metodología *Trigger Tool* para la detección de reacciones adversas a medicamentos en pacientes de unidades de cuidados intensivos*

Recebido: 21/05/2022 | Revisado: 10/06/2022 | Aceito: 16/06/2022 | Publicado: 17/06/2022

Aurylanne Mikaelle Brandão Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9929-1140>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
aurylanne.brandao@ufpe.br

Anna Carolinne Santana Neves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7432-5930>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: annacarolinne.neves@gmail.com

Alan Lucena de Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9898-9667>
Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Brasil
E-mail: alanldv@gmail.com

Victor Avelino de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0002-964X>
Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Brasil
E-mail: victor.avelinodealmeida@gmail.com

Resumo

Os medicamentos constituem o recurso terapêutico mais utilizado na saúde, no entanto, os riscos da sua utilização devem ser levados em consideração. A farmacovigilância é a ciência responsável pelo estudo dos problemas relacionados a medicamentos, inclusive as reações adversas a medicamentos (RAM). A metodologia de *Trigger Tool* investiga as RAM através de rastreadores e tornou-se uma medida complementar ao sistema de notificação voluntária, a fim de determinar de maneira mais autêntica o número de eventos adversos. Este estudo teve como objetivo aplicar a metodologia *Trigger Tool* para detecção de RAM em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI). Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e transversal realizado num hospital de alta complexidade. Uma lista de rastreadores foi elaborada com base no Institute for Healthcare Improvement e realizada uma análise dos prontuários para investigação das suspeitas de RAM. As RAM foram classificadas quanto à causalidade e à gravidade e os rastreadores tiveram seus rendimentos avaliados. No período do estudo, 100% das RAM foram identificadas através da busca ativa. Através dos medicamentos rastreadores 85 RAM foram encontradas. Quanto à causalidade, as reações foram classificadas como prováveis em sua maioria, seguidas das possíveis, duvidosas e definidas. Em relação à gravidade das reações, as moderadas foram as mais frequentes, seguidas pelas reações graves. A “naloxona”, “vitamina k”, “protamina”, “fexofenadina” e “hidroxizina” foram os rastreadores de maiores rendimentos. A busca ativa de RAM através da metodologia de *Trigger Toll* aplicada por farmacêuticos demonstrou ser útil no monitoramento dos eventos em pacientes de UTIs.

Palavras-chave: Farmacovigilância; Efeitos colaterais e reações adversas a medicamentos; Segurança do paciente; Unidades de Terapia Intensiva.

Abstract

Drugs are the most used resource in health care, however, the risks of their use must be taken into account. Pharmacovigilance is the science responsible for the study of drug-related problems, including Adverse Drug Reactions (ADR). The *Trigger Tool* methodology investigates ADRs through triggers and has become a complementary measure to the voluntary reporting system, in order to more authentically determine the number of adverse events. This study aimed to apply the *Trigger Tool* methodology to detect ADRs in intensive care unit (ICU) patients. This is a retrospective, descriptive and cross-sectional study carried out in a high complexity hospital. A list of triggers was created based on the Institute for Healthcare Improvement and an analysis of medical records was performed to investigate suspected ADRs. ADRs were classified as to causality and severity and the triggers had their

yields evaluated. During the study period, 100% of ADRs were identified through active search. Through the tracking drugs, 85 ADRs were found. As for causality, most of the reactions were classified as probable, followed by possible, doubtful and definite. Regarding the severity of the reactions, the moderate ones were the most frequent, followed by the severe reactions. “Naloxone”, “vitamin k”, “protamine”, “fexofenadine” and “hydroxyzine” were the highest yielding triggers. The active search for ADRs through the Trigger Toll methodology applied by pharmacists proved to be useful in monitoring events in ICU patients.

Keywords: Pharmacovigilance; Drug-related side effects and adverse reactions; Patient safety; Intensive Care Units.

Resumen

Los medicamentos son el recurso terapéutico más utilizado en salud, sin embargo, se deben tener en cuenta los riesgos de su uso. La farmacovigilancia es la ciencia responsable del estudio de los problemas relacionados con los medicamentos, incluidas las reacciones adversas a los medicamentos (RAM). La metodología Trigger Tool investiga las RAM a través de disparadores y se ha convertido en una medida complementaria al sistema de notificación voluntaria, con el fin de determinar de forma más auténtica el número de eventos adversos. Este estudio tuvo como objetivo aplicar la metodología Trigger Tool para detectar RAM en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal realizado en un hospital de alta complejidad. Se creó una lista de desencadenantes basada en el Instituto para la Mejora de la Atención Médica y se realizó un análisis de registros médicos para investigar sospechas de RAM. Las reacciones adversas se clasificaron según la causalidad y la gravedad y se evaluaron los factores desencadenantes. Durante el período de estudio, el 100 % de las RAM se identificaron mediante una búsqueda activa. Mediante el rastreo de medicamentos se encontraron 85 RAM. En cuanto a la causalidad, la mayoría de las reacciones se clasificaron como probables, seguidas de posibles, dudosas y definitivas. En cuanto a la severidad de las reacciones, las moderadas fueron las más frecuentes, seguidas de las reacciones severas. “Naloxona”, “vitamina k”, “protamina”, “fexofenadina” e “hidroxizina” fueron los desencadenantes de mayor rendimiento. La búsqueda activa de RAM a través de la metodología Trigger Toll aplicada por farmacéuticos demostró ser útil en el seguimiento de eventos en pacientes de UCI.

Palabras clave: Farmacovigilancia; Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; Seguridad del paciente; Unidades de Cuidados Intensivos.

1. Introdução

A terapia medicamentosa é uma importante ferramenta na assistência à saúde para o tratamento e profilaxia de muitas doenças. A eficácia e segurança de um medicamento são demonstradas a partir de ensaios pré-clínicos e clínicos, os quais são realizados antes da etapa de comercialização. No entanto, estes ensaios apresentam limitações, como: número de participantes envolvidos; bem como, exclusão de pacientes pediátricos, idosos, polimedicados e com comorbidades associadas. Devido a essas limitações, a vigilância contínua acerca do uso dos medicamentos é uma atividade fundamental no âmbito da saúde (Capucho et al., 2012).

A farmacovigilância é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a “ciência relativa à detecção, à avaliação, à compreensão e à prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos”. As atividades desenvolvidas pela farmacovigilância são essenciais para o acompanhamento dos novos medicamentos e daqueles já em fase de comercialização, os quais são capazes de desencadear reações adversas a medicamentos (RAM) em maior ou menor grau (Romeu et al., 2011; Rodrigues et al., 2019). As RAM são definidas como qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas (Organização Mundial da Saúde [OMS], s.d).

O incidente com a Talidomida em 1961, causando graves malformações congênitas em recém-nascidos de mulheres tratadas com esse medicamento durante a gravidez, foi o marco de destaque para a importância das ações de registro e monitoramento das reações adversas. Após este evento, os Estados Unidos reforçou o *Food and Drug Administration* (FDA) para demonstrar a segurança dos medicamentos e estruturar ações de Farmacovigilância (Kawano et al., 2006; Leandro, 2020).

Além de colocar a segurança do paciente em risco, a ocorrência de RAM leva a diversas consequências, como: custos adicionais às unidades de saúde, aumento do tempo de internamento, necessidade de solicitação de exames e inclusão de medicamentos e/ ou procedimentos para retratar os pacientes lesados (Santos et al., 2015).

A OMS descreve a subnotificação de RAM como um problema comum a todos os países, sendo responsável por produzir um atraso na detecção de doenças ou contribuindo com a subestimação do problema. Nesse contexto, um sistema de notificação eficiente ajuda a facilitar o relato de RAM e como resultado, proporcionar a segurança dos pacientes (Santiso et al., 2011).

No ambiente hospitalar, as RAM são notificadas de forma voluntária à equipe de profissionais farmacêuticos, a fim de que essas sejam investigadas de forma sistemática e, se necessário, notificadas ao sistema da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), podendo gerar alertas aos profissionais de saúde e pacientes. No entanto, essa abordagem subestima significativamente o número real de eventos não desejáveis que ocorrem na cadeia terapêutica medicamentosa, pois depende da disposição e da oportunidade dos prestadores de serviços de saúde em relatar (Mevik et al., 2019; Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA], 2020; Moreira, 2021).

O uso de métodos de busca ativa de RAM, como o seguimento farmacoterapêutico, a revisão retrospectiva ou prospectiva de prontuários e a utilização de rastreadores para guiar a revisão, tem ganhado notoriedade na prática dos serviços de Farmacovigilância, pois são capazes de detectar um número maior de reações e superar a principal falha do método de notificação voluntária (Cano & Rozenfeld, 2009; Sousa et al., 2018). A metodologia de *Trigger Tool* se baseia na identificação de rastreadores em prontuário seguida de uma revisão detalhada com objetivo de determinar um evento adverso. Os rastreadores são pistas/índícios para identificar os possíveis eventos adversos, esses rastreadores podem ser medicamentos, anormalidades de exames laboratoriais, transferências de paciente para unidades de maior complexidade e a retirada abrupta de um medicamento (Rozich et al., 2003; Hibbert et al., 2016; Guzmán et al., 2021).

Este estudo teve como objetivo principal propor a implantação de um método de busca ativa de reações adversas a medicamentos através da metodologia de *Trigger Tool*. Como objetivos específicos: mensurar as suspeitas de RAM através da metodologia de *Trigger Tool* nas unidades de terapia intensiva; comparar os resultados obtidos entre a metodologia proposta no estudo e o método de notificação voluntária utilizada na instituição; avaliar o desempenho dos rastreadores empregados na metodologia em relação à aplicação na rotina do serviço.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e descritivo (Hochman et al., 2005; Fronteira, 2013), realizado por profissionais farmacêuticos em um hospital privado de alta complexidade localizado na cidade de Recife – PE, utilizando dados do período de 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2020.

A população envolvida no estudo foi pacientes de ambos os sexos, sem limites de idade, internados em UTIs e que estiveram em uso de pelo menos um dos medicamentos rastreadores no período de estudo. Foram excluídos do estudo: pacientes com prescrição de medicamentos rastreadores devido à intoxicação exógena e aqueles em tratamento com quimioterapia antineoplásica, uma vez que as reações adversas provocadas por medicamentos desta classe são rotineiramente notificadas pelos profissionais da instituição.

Foi formulada uma lista de rastreadores para a estruturação da metodologia *Trigger Tool* tendo como base a relação do *Institute for Healthcare Improvement* (IHI), que enumera rastreadores para a detecção de eventos adversos durante a internação hospitalar. Essa lista foi adaptada a partir das vantagens e desvantagens de cada rastreador levantada na literatura e também da padronização dos medicamentos na instituição de realização do estudo. Baseando-se nessas análises, foram selecionados os rastreadores para compor o estudo (Quadro 1).

Quadro 1 – Lista de rastreadores de reação adversos a medicamentos (RAM) utilizados no estudo e racionalidade para investigação.

Rastreadores	Racionalidade
Acetilcisteína	Hepatotoxicidade por paracetamol
Biperideno	Reações indesejáveis aos antipsicóticos
Desloratadina	Hipersensibilidade medicamentosa
Difenidramina	Hipersensibilidade medicamentosa
Fexofenadina	Hipersensibilidade medicamentosa
Loratadina	Hipersensibilidade medicamentosa
Hidroxizina	Hipersensibilidade medicamentosa
Naloxona	Reações indesejáveis aos opioides
Flumazenil	Reações indesejáveis aos benzodiazepínicos
Protamina	Anti-hemorrágico
Sugamadex	Reações indesejáveis aos bloqueadores neuromusculares
Vitamina K	Anti-hemorrágico

Fonte: Adaptado de IHI.

Para a detecção dos pacientes em uso dos medicamentos rastreadores foi utilizada uma tabela dinâmica baseada nos princípios de *business intelligence*, ferramenta capaz de captar dados de diversas fontes e organiza-los para serem analisados. Os pacientes tiveram seus prontuários eletrônicos (Soul MV®) investigados a fim de identificar o motivo do uso dos medicamentos rastreadores. Aqueles que apresentaram justificativa de uso diferente de suspeita de RAM foram excluídos e os que tiveram inclusão desses medicamentos na farmacoterapia por apresentarem suspeita de RAM passaram por uma análise de prontuário detalhada.

As variáveis do estudo foram: sexo, idade, alergia prévia e capacidade de desenvolvimento de reação de hipersensibilidade cruzada, quantidade de medicamentos em uso durante o internamento, rastreador identificado, tipo de reação adversa apresentada, gravidade da reação e a sua causalidade.

A fim de ser analisado quais sistemas e órgãos foram atingidos, as suspeitas de RAM foram classificadas segundo o *Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA* (Versão 24.0), no nível SOC (Sistema, Órgão, Classe). Quanto à causalidade, utilizando o algoritmo de Naranjo foram classificadas em: duvidosa, possível, provável ou definida) e em relação à gravidade como: leve, moderada, grave ou letal (Quadro 2) (Organização Pan-Americana da Saúde, 2011; Ferracini & Filho, 2010; Naranjo et al., 1981).

Quadro 2 – Classificação e descrição resumida das reações adversas a medicamentos.

<p>1. Causalidade</p> <p>Definida: evento clínico que ocorra em um espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento, e que não pode ser explicado por doenças concomitantes, por outros medicamentos ou substâncias químicas;</p> <p>Provável: evento clínico que ocorre com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento, com improbabilidade de ser atribuído a doenças concomitantes, outros medicamentos ou substâncias químicas;</p> <p>Possível: evento clínico com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento, mas que poderia também ser explicado por doença concomitante, outros medicamentos ou substâncias químicas;</p> <p>Duvidosa: evento clínico que apresenta uma relação temporal com a administração de um medicamento e que determina uma improvável relação causal e no qual outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes oferecem explicações plausíveis</p>
<p>2. Gravidade</p> <p>Leve: manifestações clínicas pouco significativas ou de baixa intensidade, que não requerem nenhuma medida terapêutica importante ou que não justificam a suspensão do tratamento;</p> <p>Moderada: manifestações clínicas importantes, sem ameaça imediata à vida do paciente, mas que requerem medidas terapêuticas ou suspensão do tratamento.</p> <p>Grave: reação que ameace a vida, resulte em incapacidade significativa ou permanente e que requerem medidas terapêuticas.</p> <p>Letal: reação que resulta em óbito.</p>

Fonte: Adaptada de ANVISA (2008) e OPAS (2011).

O desempenho dos rastreadores em captar reações adversas aos medicamentos foi analisado em três parâmetros conforme metodologia apresentada por Giordani e colaboradores (2012) e reproduzida em diferentes estudos presente na literatura (Arizzi et al., 2013; Batista et al., 2020; Caetano et al., 2021). O primeiro deles foi a frequência de detecção de rastreadores calculado a partir da divisão do número de registros de cada rastreador pelo total de prontuários avaliados, multiplicado por 100 (1); o segundo foi a frequência de RAM detectadas por rastreador, dividindo o número de RAM identificadas pelos rastreadores pelo total de prontuários avaliados, multiplicado por 100 (2); o terceiro foi o rendimento relativo do rastreador, dividindo-se (2) por (1), multiplicado por 100. O último parâmetro é uma proporção que determina o rendimento do rastreador e expressa, em valores relativos, o potencial de cada um deles para identificar RAM.

Com o objetivo de caracterizar a amostra estudada, foram calculadas as frequências relativas (percentuais) e absolutas (N) das classes de cada variável qualitativa. Para as variáveis quantitativas foram utilizadas médias e medianas para resumir as informações, e desvios-padrão, mínimo e máximo para indicar a variabilidade dos dados.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob número CAAE 47630121.1.0000.9030, atendendo a determinação da Resolução CNS 196/96.

3. Resultados e Discussão

No período de estudo, de janeiro a dezembro de 2020, houve um total de 5788 admissões nas Unidades de Terapia Intensiva do hospital de estudo. Desse total de admissões, através da metodologia *Trigger Tool*, foram encontrados 528 medicamentos rastreadores. Todos os pacientes em uso desses medicamentos tiveram os seus prontuários analisados de maneira detalhada a fim de ser identificada a necessidade de inserção do medicamento em prescrição.

A metodologia proposta permitiu identificar 85 reações adversas a medicamentos. Estiveram envolvidos nesses eventos 75 pacientes, isto é, um mesmo paciente pode ter apresentado mais de uma RAM no período de estudo. As presenças dos medicamentos rastreadores nas prescrições desses pacientes foram justificadas pelo desenvolvimento de reação adversa a algum medicamento do esquema farmacoterapêutico durante o período de internamento.

A média de idade dos pacientes que apresentaram RAM foi de 57,9 (DP=22,9) anos, variando de 0,08 a 93 anos, a maioria faziam uso de polifarmácia (≥ 5 medicamentos), apresentavam relato de alergia a medicamento e tiveram como principal desfecho do internamento a alta hospitalar. O tempo médio de permanência em UTI dos pacientes envolvidos nos casos de RAM, calculado a partir da soma dos dias de internação dos pacientes dividido pelo total de pacientes internados, foi de

aproximadamente 20,2 dias (min: 02 dias e máx: 244 dias). A Tabela 1 caracteriza o perfil dos pacientes que desenvolveram RAM ao longo do internamento em UTI e tiveram esse evento identificado através da metodologia de *Trigger Tool*.

Tabela 1. Perfil dos pacientes com reações adversas a medicamentos internados nas unidades de terapia intensiva entre janeiro e dezembro de 2020 em um hospital de alta complexidade em Recife, PE.

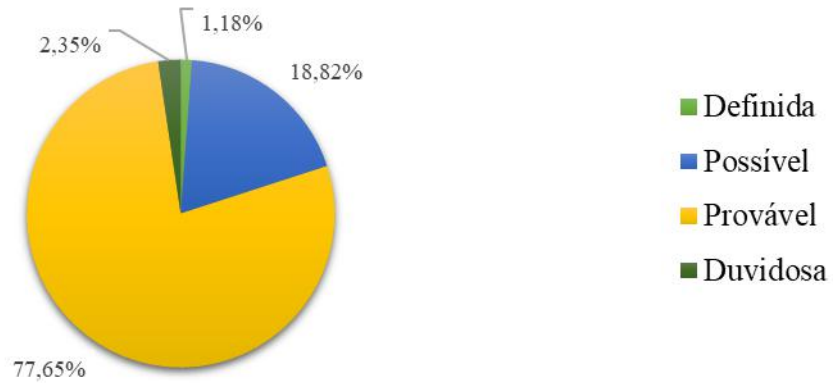
VARIÁVEIS	N = 85
IDADE (anos)	
< 60 anos	36
≥ 60 anos	49
Média (DP)	57,9 (22,9)
Mediana (Mínimo – Máximo)	63 (0,08 – 93)
SEXO	
Feminino	43 (50,59%)
Masculino	42 (49,41)
TEMPO INTERNAMENTO UTI (dias)	
Média (DP)	20,2 (28,7)
Mediana (Mínimo – Máximo)	15 (2 – 244)
TOTAL DE MEDICAMENTOS	
Polifarmácia	83 (97,6%)
Não polifarmácia	2 (2,4%)
ALERGIA PRÉVIA	
Não	55 (64,7%)
Sim	30 (35,3%)
DESFECHO	
Alta	51 (60,0%)
Óbito	34 (40,0%)

Fonte: Autores (2022).

O Gráfico 1 apresenta a classificação quanto à causalidade das RAM encontradas pelos medicamentos rastreadores no período estudado de acordo com o algoritmo de Naranjo. As reações foram classificadas como prováveis em sua maioria, seguidas das possíveis, duvidosas e definidas.

Gráfico 1. Classificação quanto à causalidade das reações adversas a medicamentos dos pacientes internados nas unidades de terapia intensiva entre janeiro e dezembro de 2020 em um hospital de alta complexidade em Recife, PE.

CAUSALIDADE DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

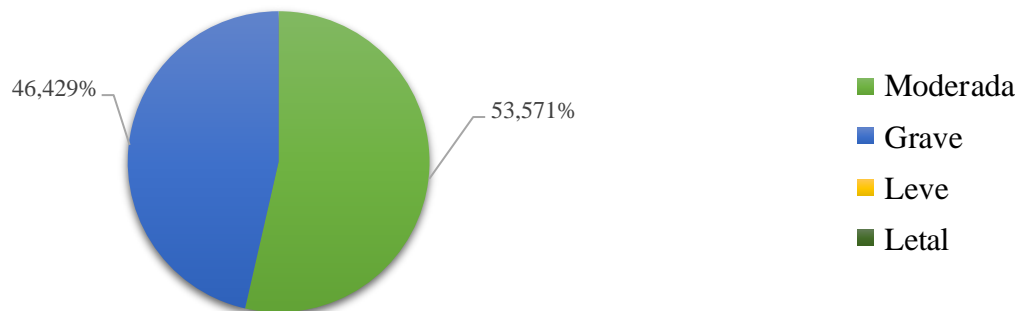


Fonte: Autores (2022).

Em relação à gravidade das reações detectadas, as reações moderadas foram detectadas com mais frequência, seguidas pelas reações graves (Gráfico 2). Não houve a detecção de nenhuma reação leve ou fatal.

Gráfico 2. Classificação quanto à gravidade das reações adversas a medicamentos dos pacientes internados nas unidades de terapia intensiva entre janeiro e dezembro de 2020 em um hospital de alta complexidade em Recife, PE.

GRAVIDADE DAS REAÇÕES ADVESAS A MEDICAMENTOS



Fonte: Autores (2022).

A Tabela 2 lista as reações adversas medicamentosas identificadas. As reações envolvendo os tecidos cutâneo e subcutâneo foram predominantes. Outras reações também apresentaram incidência expressiva, como as alterações de parâmetros laboratoriais, vasculopatias e alterações do sistema nervoso. Reações como dispneia, hipóxia, bradicardia e trombocitose foram identificadas em menor frequência.

Tabela 2. RAM de acordo com o sistema de classificação de órgãos nos pacientes internados nas unidades de terapia intensiva entre janeiro e dezembro de 2020 em um hospital de alta complexidade em Recife, PE.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DE ACORDO COM O SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE ÓRGÃOS	N
AFECCÕES DOS TECIDOS CUTÂNEOS E SUBCUTÂNEOS (N = 23)	
Erupções Cutâneas	19
Edema Facial	2
Edema Labial	2
Prurido	2
EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO (N = 21)	4
Relação Normalizada Internacional Elevada	
Tempo Parcial de Tromboplastina Ativada Aumentado	
VASCULOPATIAS (N=17)	18
Hemorragia	3
DOENÇA DO SISTEMA NERVOSO (N = 8)	
Depressão da Consciência	17
Parksonismo	
DOENÇAS RESPIRATÓRIAS, TORÁNICAS E DO MEDIASTINO (N = 4)	7
Hipóxia	1
Bradipneia	3
	1
DOENÇAS CARDÍACAS (N = 1)	
Bradicardia	1
DOENÇAS DO SANGUE E DO SISTEMA LINFÁTICO (N = 1)	
Trombocitose	1
SEM DESCRIÇÃO (N=6)	6

Fonte: Autores (2022).

A Tabela 3 descreve os medicamentos envolvidos nas RAM de acordo com a classificação *Classificação Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). Os antitrombóticos e antimicrobianos estiveram envolvidos no maior número de reações encontradas no período de estudo nas UTIs. Os medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios/antirreumáticos, anti-hipertensivos, urológicos, antiepilépticos, antieméticos, psicolépticos e meio de contrastes também estiveram envolvidos nos eventos, no entanto, correspondendo à menor parte.

Tabela 3. Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) dos medicamentos suspeitos de causar RAM nos pacientes internados nas unidades de terapia intensiva entre janeiro e dezembro de 2020 em um hospital de alta complexidade em Recife, PE.

CLASSIFICAÇÃO ATC DOS MEDICAMENTOS SUSPEITOS DE CAUSAR RAM	N
A04 - ANTIEMÉTICOS E ANTINAUSEANTES (N = 1)	
Ganisetrona	1(1,2%)
B01 - MEDICAMENTOS ANTITROMBÓTICOS (N = 39)	
Enoxaparina	17(20%)
Heparina	13(15,3%)
Varfarina	9(10,5%)
C02- ANTI-HIPERTENSORES (N =1)	
Hidralazina	1 (1,2%)
G04 - MEDICAMENTOS UROLÓGICOS (N =1)	
Fenazopiridina	1 (1,2%)
J01 - ANTIBACTERIANOS PARA USO SISTÊMICO (N = 16)	
Anfotericina B	1(1,2%)
Ceftazidima	1(1,2%)
Ceftriaxona	1(1,2%)
Ceftozolona + Tazobactam	1(1,2%)
Ciprofloxacino	1(1,2%)
Oxacilina	1(1,2%)
Piperacilina + Tazobactam	4(4,7%)
Teicoplanina	2(2,4%)
Vancomicina	4(4,7%)
M01 ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANTIRREUMÁTICOS (N=7)	
Dipirona	7(8,2%)
N01- ANESTÉSICOS (N = 3)	
Bupivacaina	1(1,2%)
Dextrocetamina	1(1,2%)
Ropivacaina	1(1,2%)
N02 - ANALGÉSICO (N=9)	
Codeína	1(1,2%)
Fentantil	1(1,2%)
Morfina	4(4,7%)
Nalbufina	1(1,2%)
Tramadol	2(2,4%)
N03 - ANTIEPILÉPTICOS (N=4)	
Fenitoína	3(3,5%)
Fenobarbital	1(1,2%)
N05- PSICOLÉPTICOS (N=2)	
Diazepam	1(1,2%)
Haloperidol	1(1,2%)
V08 - MEIOS DE CONTRASTE (N=2)	
Contraste não iodado	1(1,2%)
Constrate iodado	1(1,2%)

Fonte: Autores (2022).

Durante o período do estudo, o setor de farmacovigilância da instituição continuou recebendo notificações espontâneas das suspeitas de reações adversas, mas nenhuma notificação de RAM foi proveniente das UTIs. A busca ativa pelos farmacêuticos através da metodologia *Trigger Tool* foi responsável pela detecção de 100% das reações ocorridas em UTIs no período de estudo.

Este trabalho identificou 86 rastreadores (em um dos eventos foi encontrado mais de um rastreador) dos quais 27 (31,4%) foram “vitamina K”, 21 (24,41%) “fexofenadina”, 12 (13,9%) “protamina”, 7 (8,14%) “hidroxizina”, 6 (6,97%) “naloxona” e “difenidramina”, 3 (3,48%) “loratadina”, 2 (2,32%) “desloratadina” e os rastreadores detectados apenas 1 (1,16%) vez foram “biperideno” e “flumazenil”. Os rastreadores “acetilcisteína” e “sugamadex” não foram capazes de identificar nenhuma RAM neste estudo. A Tabela 4 demonstra os rendimentos dos medicamentos rastreadores utilizados nesse estudo.

Tabela 4 Rendimento dos rastreadores de reações adversas a medicamentos (RAM) encontradas em pacientes internados nas unidades de terapia intensiva entre janeiro e dezembro de 2020 em um hospital de alta complexidade em Recife, PE.

Rastreadores (N=86)	Rastreadores por 100 prontuários	RAM por 100 prontuários	Rendimento relativo do rastreador
Acetilcisteína	0,173	0,00	0,00
Biperideno	0,363	0,017	4,76
Desloratadina	0,501	0,035	6,90
Difenidramina	1,503	0,104	6,90
Fexofenadina	2,246	0,363	16,15
Loratadina	0,587	0,052	8,82
Hidroxizina	0,777	0,121	15,56
Naloxona	0,259	0,104	40,0
Flumazenil	0,449	0,017	3,85
Protamina	1,002	0,207	20,69
Sugamadex	0,069	0,00	0,00
Vitamina K	2,281	0,466	20,45

Fonte: Autores (2022).

Os medicamentos rastreadores com melhores desempenho foram a naloxona, vitamina K, protamina, fexofenadina e hidroxizina, ou seja, quando presentes em prontuários eles apresentam um bom indicio de RAM. Os rastreadores desloratadina, difenidramina, loratadina, flumazenil mesmo com menores rendimentos relativos também foram capazes sinalizar RAM quando presentes nos prontuários. Já a presença dos medicamentos sugamadex e acetilcisteína nesse estudo não apresentou correlação com RAM.

4. Discussão

O estudo utilizou uma adaptação da metodologia Trigger Tool e detectou RAM em aproximadamente 1,47 % das admissões em UTI (85 RAM detectadas dividido pelo total de admissões no período, multiplicado por 100). A frequência encontrada está próximo às apontadas por uma revisão sistemática que demonstrou que os eventos adversos a medicamentos durante a hospitalização ocorrem em uma faixa de 1,6 a 41,4%. Essa variação se deve a fatores como: os métodos de identificação de eventos, os medicamentos prescritos, a severidade das doenças e o perfil do hospital e dos pacientes (Cano & Rozenfeld, 2009).

Neste trabalho, 57,65% dos eventos observados estavam relacionados a pacientes com mais de 60 anos, isto é, pacientes idosos. Esses dados corroboram com os estudos que apontam a idade avançada como fator de risco para o aparecimento de RAM. Estima-se que os idosos possuam sete vezes mais risco de desenvolver RAM, quando comparados aos jovens. A maior possibilidade desses eventos acontecerem na senescência é justificado por diferentes fatores: exclusão em grande parte dos ensaios clínicos de desenvolvimento de um novo medicamento, podendo acontecer respostas modificadas ou inesperadas frente ao uso desses medicamentos; mudanças fisiológicas que alteram a farmacocinética dos medicamentos e; acometimento por múltiplas comorbidades, requerendo tratamentos polimedicamentosos (Zopf et al, 2008; Carvalho et al., 2012; Santos et al, 2019; Andres et al., 2019).

Outro perfil de paciente bastante vulnerável às RAM são as crianças quando expostas aos medicamentos durante a internamento hospitalar. Nesse estudo, os pacientes pediátricos (<12 anos) estiveram envolvidas em 8,23% dos eventos encontrados. Essa suscetibilidade é explicada, principalmente, pelas alterações fisiológicas durante essa fase da vida, as quais influenciam as características dos medicamentos. Além disso, a falta de informações provenientes de ensaios clínicos e uso *off-label* aumenta as incertezas sobre o perfil de risco-benefício dos medicamentos comumente usados na pediatria (Lima et al, 2019).

Segundo os resultados do nosso estudo, a polifarmácia, condição caracterizada pelo uso de cinco ou mais medicamentos, também foi uma das variáveis correlacionadas com RAM. Apesar de apresentar uma etiologia multifatorial, as doenças crônicas e as manifestações clínicas decorrentes do envelhecimento, apresentam-se como os principais fatores desse aumento. Esta condição muitas vezes está associada à ampliação do risco e da gravidade dos eventos relacionados a medicamentos, interações medicamentosas e toxicidade, além de reduzir a adesão ao tratamento e elevar a morbimortalidade (Oliveira et al., 2021). Diferentes estudos disponíveis na literatura apontam o risco aumentado de desenvolvimento de RAM em pacientes submetidos a polifarmácia, legitimando os dados deste trabalho no qual 97,2% dos pacientes que apresentaram algum tipo de reação envolvendo medicamentos faziam polifarmácia (Carvalho et al., 2012; Nascimento et al., 2022). Normalmente, os idosos são os maiores alvos da polifarmácia, e a presença desses eventos podem precipitar quadros de confusão mental, incontinências urinária e fecal e quedas, ademais em muitos casos o tratamento do próprio evento inclui a inserção de novos medicamentos à terapêutica, elevando o risco da cascata iatrogênica (Alves & Ceballos, 2018).

A conjuntura de polifarmácia encontrada no trabalho é reforçada pela prevalência de idosos envolvidos nos eventos e pela unidade de internação, já que nestas se encontram pacientes em condições clínicas que requerem tratamentos de maior complexidade.

Em relação ao gênero, pode-se observar uma discreta prevalência do envolvimento do sexo feminino nos eventos identificados no estudo, conforme evidenciado pela Tabela 1. Apesar de no presente estudo essa diferença não ser significativa, estudos disponíveis na literatura descrevem a maior prevalência de reações adversas em mulheres pelos aspectos fisiológicos e hormonais que interferem na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos e também por fazerem parte das variáveis associadas à polifarmácia (Pereira et al., 2017; Nagai et al., 2018; Francisconi et al., 2021).

As reações alérgicas são um dos tipos de reação adversa a medicamento. No presente estudo, 30 pacientes (35,3%) que desenvolveram algum tipo de reação indesejada (RAM) durante o internamento, haviam reportado na admissão reações alérgicas prévias. Uma paciente sabidamente alérgica ao ciprofloxacino e tendo essa informação registrada em prontuário eletrônico teve esse medicamento utilizado durante a farmacoterapia. Isso nos revela que apesar das facilidades provenientes da tecnologia dos prontuários eletrônicos, é necessário cautela e atenção na sua utilização, a fim de que os alertas gerados pelo sistema não sejam ignorados e/ou inviabilizados.

Na maioria dos achados, as reações alérgicas prévias ao internamento descritas envolviam antimicrobianos e analgésicos. Esse resultado nos leva a refletir sobre a importância da análise de reação de hipersensibilidade cruzada na prática clínica. A hipersensibilidade cruzada é definida como a resposta imune a um medicamento em um indivíduo previamente sensibilizado com outro fármaco de estrutura similar (Takata, 2018).

Nesse contexto, pode-se exemplificar o caso de um paciente conhecidamente alérgico à amoxicilina que durante o internamento apresentou quadro de hipersensibilidade à piperacilina/tazobactam, evidenciando um evento de reação cruzada por ambos os medicamentos pertencerem ao grupo dos beta-lactâmicos (Ghirlinzoni et al., 2012; Menezes et al., 2021). Eventos dessa natureza mostram que uma análise detalhada da farmacoterapia pode evitar reações adversas quando existir a possibilidade de reação de hipersensibilidade cruzada, podendo ser buscadas alternativas terapêuticas com menor risco de agravo ao paciente.

A média de tempo de internamento encontrada neste estudo apresenta resultados semelhantes aos encontrados por Santos e colaboradores (2019), apesar deste ser um estudo exclusivo com pacientes idosos. A complexidade dos problemas clínicos, a necessidade de múltiplas terapias e ocorrência de RAM podem resultar em prolongamento do tempo de internação.

No que diz respeito ao desfecho de internamento, o predominante foi o de alta hospitalar. Sendo assim, apesar do internamento ter cursado com uma intercorrência o paciente obteve um desfecho positivo. Além disso, é importante ressaltar que os pacientes que apresentaram como desfecho de internamento o óbito não apresentam necessariamente uma relação direta

com a ocorrência de RAM, uma vez que diversos fatores podem impactar diretamente no desfecho apresentado pelo paciente como: causa de internamento, idade, presença de comorbidades e complicações durante o internamento decorrente de fatores não medicamentosos.

A confirmação do diagnóstico de causalidade das RAM baseando-se nos questionamentos propostos pelo instrumento do algoritmo de Naranjo é complexa. Alexopoulou e colaboradores em 2008 descreveu a não realização de exames laboratoriais para verificar a concentração plasmática do fármaco no paciente e a não realização do teste de re-exposição como sendo as principais barreiras na confirmação dos diagnósticos desses eventos. Nesse contexto, a retirada do medicamento com a consequente melhora do paciente, acaba sendo o único parâmetro para avaliar a causalidade, quando outras condições não explicam os sintomas dos pacientes (Laatikainen et al., 2016). Dessa forma, devido às dificuldades impostas pelo instrumento e pela ausência de informações no prontuário, a alta incidência de RAM classificadas como possíveis ou prováveis é esperada.

Além disso, o maior número de RAM classificadas como possíveis ou prováveis pode ser explicado também por se tratar de pacientes que apresentaram uma farmacoterapia envolvendo muitos medicamentos e consequentemente administrações simultâneas ou próximas, dificultando o estabelecimento de uma relação de causalidade mais precisa.

Utilizando o algoritmo de Naranjo, os estudos de Camargo et al. (2006) e Varallo (2010) obtiveram as seguintes proporções de RAM classificadas quanto à causalidade, respectivamente: definida (2,2%), prováveis (33,9%), possíveis (62,5%) e definida (3,4%) prováveis (30,3%), possíveis (66,3%). Esses resultados são análogos aos encontrados no presente estudo.

As semelhanças entre os diferentes estudos podem ser explicadas em função das características populacionais brasileiras, ou seja, do perfil dos pacientes internados com doenças crônicas, idosos em maioria e polimedicados, bem como da habilidade do profissional em avaliar RAM e das próprias limitações do instrumento de análise utilizado.

Em relação à gravidade das reações detectadas, as reações moderadas foram as mais frequentes, isto é, houve a necessidade de alteração do tratamento. Em segundo lugar, foram detectadas reações graves, ou seja, as reações que geram risco à vida e exigiram interrupção do fármaco e tratamento específico da reação adversa. Esse resultado é comum aos apresentados por Arizzi et al. (2013), onde as reações moderadas corresponderam a 56% e as graves 39% dos casos identificados do estudo.

Não houve a detecção de nenhuma reação leve, pois os rastreadores utilizados no estudo eram medicamentos considerados antídotos ou utilizados como reversor dos sintomas das RAM, descaracterizando a definição de reação leve. Essa condição de exigência de modificação na terapêutica medicamentosa e ainda da utilização de medicamentos para reversão dos sintomas desenvolvidos pelos pacientes, nos faz considerar a importância de estudos farmacoeconômicos para demonstrar aumento nos custos que as reações adversas podem acarretar. Também não houve detecção de reações letais, isso nos mostra que apesar da ocorrência dos eventos, eles puderam ser revertidos sem provocar danos fatais aos pacientes.

As reações adversas podem se apresentar de maneiras distintas, afetando diferentes sistemas e mimetizando patologias. As erupções cutâneas, edemas e prurido foram predominantes nas reações adversas identificadas, provavelmente por serem facilmente percebidas e diagnosticadas. Em 2007, Francelino também demonstrou através do seu estudo que a pele foi o sistema mais acometido por reações adversas. As vasculopatias também apareceram de maneira significativa no estudo, condizente com resultados descritos na literatura. Em contrapartida, apesar de comum nos estudos, os efeitos do sistema cardíaco não foram os mais frequentes no nosso estudo (Santos et al, 2019).

Seis pacientes tiveram medicamentos rastreadores prescritos com justificativa clínica de reações adversas a medicamentos. No entanto, a reação apresentada pelo paciente não era descrita, apesar de serem relatadas outras características, como: medicamento suspeito de causar a reação e horário de desenvolvimento da reação. Esse fato nos coloca à frente do desafio de identificação e registro completo de informações sobre reações adversas, contexto que dificulta a tomada

de decisões e o desenvolvimento de ações estratégicas nas intercorrências apresentadas durante um internamento. A condição demonstrada revela a importância da responsabilidade compartilhada da equipe multidisciplinar nas informações contidas em prontuário para que decisões e condutas clínicas sejam assertivas.

Os antitrombóticos e antimicrobianos estão envolvidos em 45,88% e 18,82% das RAM, respectivamente, sendo dessa forma os maiores responsáveis pelas reações desenvolvidas no período de estudo nas UTIs. Roque & Melo (2010) apontou os anticoagulantes orais, injetáveis e os antiagregantes plaquetários como os medicamentos mais rotineiramente envolvidos em eventos adversos a medicamentos, evidenciando que o uso destes fármacos representa um fator de risco importante para a segurança de pacientes em uso dessa terapia medicamentosa.

A anticoagulação é utilizada com frequência cada vez maior na prevenção de fenômenos tromboembólicos, inclusive nas unidades de terapia intensiva, fazendo parte de protocolos para prevenção de Tromboembolismo Venoso (TEV) e Tromboembolismo Pulmonar (TEP) no internamento. Apesar dos benefícios do uso desses medicamentos na prática clínica, a manutenção do nível adequado da anticoagulação é uma preocupação constante, pois múltiplos fatores podem interferir neste objetivo terapêutico, como por exemplo: a presença de comorbidades, interações medicamentosas, fatores genéticos e alimentação. Dessa forma, o controle cuidadoso no uso desses medicamentos é imprescindível para evitar o aparecimento de eventos adversos (Gomes et al., 2021).

Os antimicrobianos representam outra classe de medicamentos bastante associada às reações adversas, principalmente as penicilinas, fluorquinolonas, cefalosporinas, macrolídeos e sulfonamidas. As reações adversas podem ser de efeitos neurotóxicos, distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos, lesões renais, reações hematológicas, entre outras (Pagnussat et al., 2021). O estudo de Marques et al. (2014) mostrou que os antimicrobianos são os medicamentos mais associados a RAM. Dentro dessa classe, o relato de RAM foi principalmente para as penicilinas associadas a inibidores de beta-lactamases (20,7%), quinolonas (16,7%), cefalosporinas (12,6%), penicilinas (9,7%), macrolídeos (7,6%) e sulfonamidas (6,5%). Outros estudos recentes também trazem o desenvolvimento frequente de RAM relacionada a antimicrobianos (Andrade et al., 2017; Damien et al., 2016; Ramos et al., 2021).

No que diz respeito ao monitoramento das RAM, a notificação voluntária apesar de preconizada por ser uma metodologia eficaz e de baixo custo, se torna limitada pela subnotificação associada ao seu uso individual. Os principais fatores para a subnotificação das reações são: a dificuldade de identificação de uma RAM pelos profissionais envolvidos no cuidado do paciente, medo de punição caso relatem alguma reação e pelo desconhecimento da importância das ações de farmacovigilância.

Nessa conjuntura, o profissional farmacêutico tem um papel importante para identificação desses eventos e treinamento dos demais profissionais de saúde. Dentre as atribuições e habilidades técnicas, o farmacêutico tem o dever de contribuir para a eficácia da farmacoterapia e segurança. Apesar de sabidamente conhecida a contribuição do farmacêutico na prevenção, identificação e resolução de RAM, poucos trabalhos na literatura associam a ocorrência desses eventos com o acompanhamento e intervenções farmacêuticas (Pilau et al., 2014; Costa et al., 2016).

Os estudos presentes na literatura demonstram o quanto a ferramenta de rastreadores tem potencial para se tornar padronizada em grandes sistemas de saúde, servindo como referência para orientar melhorias nos processos de saúde que afetam resultados e segurança do paciente. Snyder & Fields (2010) comparou os modelos de detecção de eventos adversos em 17 unidades assistenciais de dois hospitais americanos onde mostrou a superioridade da busca ativa quando comparada aos métodos de notificações espontâneas.

Em 2022, Caetano e Colaboradores, reportaram a vitamina K como um dos rastreadores de melhor rendimento na identificação de eventos adversos de uma enfermaria pediátrica. No estudo de Souza (2012), a vitamina K como rastreador também se mostrou bastante útil na detecção de eventos adversos hemorrágicos por varfarina. Foi demonstrado também que a

aplicação deste método como estratégia de monitoramento permite acompanhar a implantação de mudanças direcionadas à redução da incidência desses eventos.

Os rastreadores “vitamina K” e “protamina”, além de apresentarem bom rendimento, são de fácil identificação no prontuário do paciente, especialmente em hospitais que dispõem de prescrição eletrônica. Assim, sugere-se que a implantação de um programa de monitoramento de RAM seja iniciada utilizando esses rastreadores.

Quanto aos antagonistas de benzodiazepínicos (flumazenil) e opioides (naloxona) alguns estudos relatam não ter encontrado esses rastreadores em prontuários (Roque & Melo, 2010; Salazar, 2016). Já no estudo de Giordani e colaboradores (2012), o flumazenil é considerado como sendo um rastreador de bom desempenho diante dos resultados apresentados.

No presente estudo, a naloxona foi encontrada e apresentou desempenho de 40%, provando ser capaz de identificar esses eventos. O flumazenil também foi encontrado em prontuário, mas não apresentou desempenho expressivo, podendo essa condição ser justificada pelo elevado uso desse antídoto para rápida reversão dos efeitos sedativos em alguns procedimentos realizados nas UTIs da instituição do estudo.

Quando analisado o número de rastreadores a cada 100 prontuários, os anti-histamínicos correspondem ao maior número, isso porque são usados em sintomas inespecíficos e muito comuns em várias condições clínicas o que torna difícil a determinação da relação causal com o uso de medicamentos. Esses valores são importantes de serem analisados a fim de identificar a carga de trabalho a ser incorporada no processo de identificação de RAM. Quanto maior o número de prontuários com rastreadores, maior o número daqueles que serão avaliados quanto à presença de eventos.

A aplicação de rastreadores com desempenho reduzido deve ser avaliada cuidadosamente. Por um lado, podem sinalizar eventos de maior gravidade; por outro, deve-se ter cautela ao utilizar grandes quantidades de rastreadores com baixo desempenho, pois esta escolha pode resultar em alta demanda de trabalho, levando à inviabilidade da metodologia. Vale ainda ressaltar que esses rastreadores podem apresentar melhor desempenho em amostras maiores.

Os rastreadores “acetilcisteína” e “sugamadex” não foram identificados neste estudo. É possível que eles possam demonstrar utilidade em amostras maiores e com perfil mais ampliado, por exemplo, em pacientes de emergência e pacientes cirúrgicos.

Algumas limitações fizeram parte das etapas de pesquisa, como por exemplo, a miríade de dados encontrados em diferentes campos dos prontuários analisados e a escassez de publicações no tema do estudo para o perfil específico de pacientes em unidades de terapia intensiva. Esse fato, denota a importância de pesquisas com esta abordagem no contexto de segurança do paciente no âmbito hospitalar.

5. Conclusão

A ferramenta de busca ativa através da metodologia de *Trigger Toll* demonstrou ser útil ao monitoramento de reações adversas a medicamentos em pacientes de unidades de terapia intensiva, sobretudo se forem utilizados rastreadores com alto rendimento. Essa metodologia também obteve superioridade ao modelo de notificação voluntária tornando possível a detecção de reações não notificadas. Esses achados corroboram com a ideia de que esses dois métodos devem ser utilizados de maneira complementar a fim de que resultados mais autênticos sejam obtidos pelo setor de farmacovigilância.

Além disso, os dados encontrados nesse estudo servem de alerta para importância da atuação do farmacêutico junto à equipe de saúde com o objetivo de redefinir condutas para aumentar a segurança no uso de medicamentos na instituição e também ressaltam a importância de participação ativa desse profissional para contribuir com o aumento da atenção da equipe de saúde em relação a importância de notificação desses eventos.

Acreditamos ainda que a expansão desse estudo para outras unidades hospitalares e a realização de estudos multicêntricos sejam essenciais para aperfeiçoamento do método e melhor avaliação do desempenho dos rastreadores utilizados.

Referências

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2020). Boletim de Farmacovigilância: Farmacovigilância Ativa. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-10.pdf>. 2020 Mar
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2018). Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/outras-publicacoes/diretrizes-para-o-gerenciamento-do-risco-em-farmacovigilancia.pdf/view>
- Agrizzi, A. L., Pereira, L. C., & Figueira, P. H. M. (2013). Metodologia de busca ativa para detecção de reações adversas a medicamentos em pacientescológicos. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 4 (1).
- Alexopoulou, A., Dourakis, SP, Mantzoukis, D., Pitsariotis, T., Kandyli, A., Deutsch, M., & Archimandritis, AJ (2008). Reações adversas a medicamentos como causa de internações hospitalares: uma experiência de 6 meses em um único centro na Grécia. *Revista Europeia de Medicina Interna*, 19 (7), 505-510.
- Alves, N. M. C., & de Ceballos, A. G. D. C. (2018). Polifarmácia em idosos do programa universidade aberta à terceira idade. *Journal of Health & Biological Sciences*, 6(4), 412-418.
- Andrade, P. H. S., Lobo, I. M. F., & da Silva, W. B. (2017). Risk factors for adverse drug reactions in pediatric inpatients: A cohort study. *PLoS one*, 12(8), e0182327.
- Andres, T. M., McGrane, T., McEvoy, M. D., & Allen, B. F. (2019). Geriatric pharmacology: an update. *Anesthesiology Clinics*, 37(3), 475-492.
- Caetano, S. C. R. D. C., Silva, L. F. E. D., Guaraldo, L., & Giordani, F. (2022). Identificando eventos adversos a medicamentos em pacientes de uma enfermaria pediátrica de um hospital brasileiro: aplicação e atuação dos rastreadores. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 21, 1075-1082.
- Camargo, A. L., Cardoso Ferreira, M. B., & Heineck, I. (2006). Reações adversas a medicamentos: um estudo de coorte em unidades de medicina interna de um hospital universitário. *Jornal europeu de farmacologia clínica*, 62 (2), 143-149.
- Cano, FG, & Rozenfeld, S. (2009). Eventos adversos a medicamentos em hospitais: uma revisão sistemática. *Cadernos de Saúde Pública*, 25, S360-S372.
- Capucho, H. C., Carvalho, F. D., & Cassiani, S. H. D. B. (2012). Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para segurança do paciente.
- Carvalho, M. F. C., Romano-Lieber, N. S., Bergsten-Mendes, G., Secoli, S. R., Ribeiro, E., Lebrão, M. L., & Duarte, Y. A. D. O. (2012). Polifarmácia entre idosos do município de São Paulo-Estudo SABE. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 15(4), 817-827.
- Costa, JM da, Santos, F.S. dos., & Freitas, P.E. (2016). Associação entre ocorrência de reações de ensino adversários e realização de intervenções farmacêuticas em um hospital. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 7 (2).
- Damien, S., Patural, H., Trombert-Paviot, B., & Beyens, M. N. (2016). Effets indésirables médicamenteux chez l'enfant: 10 ans de pharmacovigilance. *Archives de Pédiatrie*, 23(5), 468-476.
- Ferracini F. T., & Filho W. M. B. F. (2010). Prática farmacêutica no ambiente hospitalar - do planejamento à reabilitação: do Planejamento à Realização. (2^o ed.). Atheneu.
- Francelino, E.V (2007). Centro de Farmacovigilância do Ceará: análise do perfil de reação adversa a medicamento e queixa técnica. [Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Ceará]. Repositório Institucional UFC <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/4215>.
- Fronteira, I. (2013). Estudos Observacionais na Era da Medicina Baseada na Evidência: Breve Revisão Sobre a Sua Relevância, Taxonomia e Desenhos. *Acta Medica Portuguesa*, 26(2).
- Francisconi, A. F. L., Bordignon, J., & Linartevichi, V. F. (2021). Utilização do método Trigger Tool para identificação de um hospital privado adversários a medicamentos em Cascavel-PR. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 10 (13), e392101321367-e392101321367.
- Ghirlinzoni, C., Cruz, F. F., & Costa, E. (2012). Reações cutâneas a drogas em pacientes internados: relato de uma série de casos identificados pela farmacovigilância. *Rev. bras. alerg. imunopatol*, 35(1), 30-38.
- Giordani, F., Rozenfeld, S., Oliveira, D. F. M. D., Versa, G. L. G. D. S., Terencio, J. S., Caldeira, L. D. F., & Andrade, L. C. G. D. (2012). Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 15(3), 455-467.
- Gomes, P. L, Silva, A. A da, & Junior, O. M. R. (2021). Uso de anticoagulantes em pacientes hospitalizados por trombose venosa profunda em membros inferiores. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 10 (15), e46101522699-e46101522699.
- Guzmán, M. D. T., Banqueri, M. G., Otero, M. J, Lara, E. R. A, Lagranja, P.C., & Ramos, B. S (2021). Desenvolvimento de uma ferramenta de gatilho para identificar eventos adversos a medicamentos em pacientes idosos com multimorbidade. *Journal of Patient Safety*, 17 (6), e475-e482.

- Hibbert, P. D., Molloy, C. J., Hooper, T. D., Wiles, L. K., Runciman, W. B., Lachman, P., & Braithwaite, J. (2016). A aplicação do Global Trigger Tool: uma revisão sistemática. *International Journal for Quality in Health Care*, 28 (6), 640-649.
- Hochman, B., Nahas, F. X., Oliveira Filho, R. S. D., & Ferreira, L. M. (2005). Desenhos de pesquisa. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 20, 2-9.
- Kawano, D. F., Pereira, L. R. L., Ueta, J. M., & Freitas, O. D. (2006). Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 42(4), 487-495.
- Laatikainen, O., Sneek, S., Bloigu, R., Lahtinen, M., Lauri, T., & Turpeinen, M. (2016). Internações por eventos adversos a medicamentos em idosos: um estudo de registro retrospectivo. *Fronteiras em farmacologia*, 7, 358.
- Leandro, J. A. (2020). "Descansar e dormir sem riscos": o Jornal do Médico (Portugal) eo desastre da talidomida, 1960-1962. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 27(1), 15-32.
- Lima, E. da C., Matos, GC de, Vieira, JM de L., Gonçalves, IC da CR, Cabral, LM, & Turner, MA (2019). Suspeitas de crianças adversas a medicamentos relacionadas em brasileiras: estudo transversal. *Jornal de Pediatria*, 95, 682-688. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.05.019>
- Marques, J., Ribeiro-Vaz, I., Pereira, A.C., & Polónia, J. (2014). Levantamento da notificação espontânea de reações adversas a medicamentos em 10 anos de atividade num centro de farmacovigilância em Portugal. *Jornal internacional de prática de farmácia*, 22 (4), 275-282.
- Menezes, U. P., Aun, M. V., Felix, M. M. R., Rodrigues, A. T., D'Onofrio-Silva, A. C., de Aquino, D. N. S., & Malaman14, M. F. (2021). Reatividade cruzada entre betalactâmicos: uma abordagem prática.
- Mevik, K., Hansen, T. E., Deilkås, E. C., Ringdal, A. M., & Vonon, B. (2019). Um método modificado da Global Trigger Tool usando identificação automática de gatilho é válido ao medir eventos adversos? Uma comparação de métodos de revisão usando identificação de gatilho automática e manual. *International Journal for Quality in Health Care*, 31 (7), 535-540.
- Moreira, LMP. Uso de medicamentos off-label e prevalência de reação adversa a unidade de terapia intensiva adulto de hospital público brasileiro. 2021.
- Nagai, K. L., Takahashi, P. S. K., Pinto, L. M. D. O., & Romano-Lieber, N. S. (2018). Uso de rastreadores para busca de reações adversas a medicamentos como motivo de admissão de idosos em pronto-socorro. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23, 3997-4006.
- Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., ... & Greenblatt, D. J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 30(2), 239-245.
- Nascimento, T. S.do, Vieira, R. P. F., Santos, M. M., & Xavier, R. M. F. (2022). Reações adversas na utilização de medicamentos pelos idosos: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(1), 2042-2051.
- Oliveira, P. C. D., Silveira, M. R., Ceccato, M. D. G. B., Reis, A. M. M., Pinto, I. V. L., & Reis, E. A. (2021). Prevalência e Fatores Associados à Polifarmácia em Idosos Atendidos na Atenção Primária à Saúde em Belo Horizonte-MG, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 26, 1553-1564.
- Organização Mundial da Saúde (s.d). *Pharmacovigilance*. <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/pharmacovigilance>.
- Pagnussat, L. R., Hahn, S. R., & Pasqualotti, A. (2021) Reações adversas aos antimicrobianos em pessoas idosas: o que deve ser observado?. In Sampaio E.C (Org.) *Envelhecimento Humano: Desafios Contemporâneos* (pp. 299-309). Editora Científica.
- Pereira, K. G., Peres, M. A., Iop, D., Boing, A. C., Boing, A. F., Aziz, M., & d'Orsi, E. (2017). Polifarmácia em idosos: um estudo de base populacional. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 20, 335-344.
- Pilau, R., Heineck, I., & Hegele, V. (2014). Atuação do farmacêutico clínico em unidade de terapia intensiva adulto: uma revisão da literatura. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 5(1).
- Ramos, S. F., Araújo-Neto, F. D. C., Aires-Moreno, G. T., Araújo, D. C. S. A. de, Lima, E. D. C., & Lyra, D. P. de. (2021). Causalidade e evitabilidade de reações adversas a antibióticos em crianças hospitalizadas: um estudo de coorte. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 43 (5), 1293-1301.
- Rodrigues, B. L. M., Lima, V. L. A de., Gomes, J. S., Moia, L. D. J. M., Pimentel, I. M. S., & Pires, C. F. P. (2019). Avaliação de eventos adversos relacionados a medicamentos como indicador de implantação de um centro de informações sobre medicamentos. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 11(7), e614-e614.
- Romeu, G. A, Távora, M. R. F, Costa, A. K. M da, Souza, M. O. B de, & Gondim, A. P. S (2011). Notificação de reações adversas em um hospital sentinela de Fortaleza-Cará. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 2 (1).
- Roque, K. E., & Melo, E. C. P. (2010). Adaptação dos critérios de avaliação de eventos adversos a medicamentos para uso em um hospital público no Estado do Rio de Janeiro. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 13(4), 607-619.
- Rozich, J. D, Haraden, C. R, & Resar, R. K (2003). Ferramenta de gatilho de eventos adversos a medicamentos: uma metodologia prática para medir danos relacionados a medicamentos. *BMJ Qualidade e Segurança*, 12 (3), 194-200.
- Salazar, D. C. C. (2016). *Busca de reações adversas a medicamentos em pacientes internados em Clínica Médica usando rastreadores* [Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo]. doi:10.11606/D.6.2017.tde-10012017-095145.
- Santiso, S., Casillas, A., & Pérez, A. (2019). O problema do desequilíbrio de classe detectando reações adversas a medicamentos em registros eletrônicos de saúde. *Revista de informática em saúde*, 25 (4), 1768-1778.
- Santos, L. F. dos., de Moraes, A. E., Furtado, A. B., Pinto, B. N. S. L., da Silva Martins, K. R., Alves, E. B., & Aguiar, T. L. (2019). Farmacovigilância de polifarmácia e reações adversas medicamentosas em idosos hospitalizados em hospital universitário de Manaus, Amazonas. *Vigilância Sanitária em Debate*, 7(4), 41-47.

- Santos, L. A. dos., Sanches, A. C. C., & Carraro, C. B., (2015). Perfil das reações adversas a medicamentos notificadas em um Hospital Universitário. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo*, 6(3), 12–17.
- Snyder, R.A., & Fields, W. (2010). Um modelo para detecção de eventos de segurança de medicamentos. *International Journal for Quality in Health Care*, 22 (3), 179-186.
- Sousa, L. A. O. D., Fonteles, M. M. D. F., Monteiro, M. P., Mengue, S. S., Bertoldi, A. D., Pizzol, T. D. S. D., & Arrais, P. S. D. (2018). Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 34.
- Souza, A. C. D. (2012). Avaliação da utilização da vitamina k como rastreador de eventos adversos hemorrágicos causados por varfarina em um hospital público de alta complexidade em cardiologia. [Monografia Residência em Farmácia Hospitalar, Universidade Federal Fluminense]. Repositório Institucional UFF <https://app.uff.br/riuff/handle/1/14370>
- Takata, H. M. (2018). Reações de hipersensibilidade a drogas: estudo epidemiológico em um hospital de referência de curitiba. *Associação médica do paraná*, 76(2), 56.
- Varallo, F. R. (2010). Internações hospitalares por Reações Adversas a Medicamentos (RAM) em um hospital de ensino. [Dissertação de mestrado, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas]. Repositório Institucional Unesp <http://hdl.handle.net/11449/96254>.
- Zopf, Y., Rabe, C., Neubert, A., Hahn, E. G., & Dormann, H. (2008). Fatores de risco associados a reações adversas a medicamentos após internação hospitalar. *Drug safety*, 31 (9), 789-798.