



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

JEDIAEL DE LUCENA BATISTA ALVES

**USO DE MEDICAMENTOS RASTREADORES NA IDENTIFICAÇÃO E NOTIFICAÇÃO
DE REAÇÕES ADVERSAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

JOÃO PESSOA – PB

2024

JEDIAEL DE LUCENA BATISTA ALVES

**USO DE MEDICAMENTOS RASTREADORES NA IDENTIFICAÇÃO E
NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, como requisito institucional para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Profa. Dra. Luciana Lucena Aranha de Macêdo

JOÃO PESSOA – PB

2024

JEDIAEL DE LUCENA BATISTA ALVES

**UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS RASTREADORES NA IDENTIFICAÇÃO E
NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado à Coordenação
do Curso de Farmácia, do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade
Federal da Paraíba, como requisito
institucional para obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 26_de _Abril_ de 2024.

Documento assinado digitalmente
 **LUCIANA LUCENA ARANHA DE MACEDO**
Data: 14/05/2024 17:56:18-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dra. Luciana Lucena Aranha de Macêdo
Universidade Federal da Paraíba -UFPB

Documento assinado digitalmente
 **ISABELE BESERRA SANTOS GOMES**
Data: 15/05/2024 20:11:02-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dra. Isabele Beserra Santos Gomes
Universidade Federal da Paraíba – UFPB

Documento assinado digitalmente
 **GERLANIA SARMENTO VERÍSSIMO**
Data: 15/05/2024 13:23:38-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Farmacêutica Dra. Gerlania Sarmiento Veríssimo
Hospital Universitário Lauro Wanderley – HULW/EBSERH

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A474u Alves, Jediael de Lucena Batista.

Uso de medicamentos rastreadores na identificação e notificação de reações adversas em um Hospital Universitário / Jediael de Lucena Batista Alves. - João Pessoa, 2024.
54 f. : il.

Orientação: Luciana Lucena Aranha de Macedo.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Farmacovigilância. 2. Medicamentos. 3. Reações adversas. I. Macedo, Luciana Lucena Aranha de. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 615.071

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à mulher incrível que me deu a vida, me inspirou com sua força e amor incondicional, minha querida mãe. Cada conquista é uma homenagem à sua vida e à sua inestimável contribuição para minha jornada. Mãe, este trabalho é uma expressão do meu profundo agradecimento e amor por você.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar à minha mãe, Jucileide e a minha querida vó Maria Ana, pelo apoio incondicional ao longo desta jornada acadêmica. Sem o amor, a compreensão e o incentivo das duas, esta conquista não seria possível.

A minha prima Willy, que também é minha tia, segunda mãe e amiga, que nunca mediu esforços para fazer do seu lar em João Pessoa o meu também. Obrigado por todo apoio durante esses anos, a senhora foi essencial durante toda minha formação.

Expresso minha gratidão a orientadora Luciana Aranha na elaboração desse trabalho. Obrigado pela orientação sábia, paciência e dedicação ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Agradeço a Gerlania Sarmento pelas contribuições, durante meu tempo no hospital. O conhecimento de vocês foi essencial para que isso tudo pudesse ocorrer de forma tranquila.

Agradeço à banca examinadora, Isabele Gomes e Gerlania Sarmento, pela atenção e disponibilidade para contribuir com este trabalho.

Agradeço aos professores e profissionais que contribuíram para o meu enriquecimento acadêmico e como ser humano durante toda a minha graduação. Foram anos difíceis, mas que com certeza me fizeram a pessoa que sou hoje, e tenho muito orgulho disso.

Aos meus amigos e colegas de curso, em especial, Rebeca e Paulo, pela troca de experiências, apoio mútuo e momentos compartilhados que tornaram essa jornada mais leve e enriquecedora. Amo vocês.

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a conclusão deste trabalho e para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

RESUMO

Os medicamentos são amplamente utilizados na prática médica, porém, é crucial considerar os riscos associados ao seu uso. A farmacovigilância é uma área que se dedica a estudar os problemas relacionados aos medicamentos, incluindo as reações adversas a medicamentos (RAMs). O objetivo deste estudo foi identificar e notificar reações adversas a medicamentos, a partir do uso de medicamentos rastreadores, em prescrições de pacientes internados na Clínica Médica A e UTI Adulto em um Hospital Universitário do município de João Pessoa – PB. Trata-se de um estudo descritivo, transversal, retrospectivo e documental realizado a partir do método *Trigger Tool*, com respaldo na relação de rastreadores concebida pelo *Institute of Healthcare Improvement* durante os meses de agosto a dezembro de 2022. Foi elaborada uma lista de medicamentos rastreadores compreendendo no total 07 medicamentos. As prescrições de todos os pacientes internados no período foram avaliadas, sendo incluídos na análise os pacientes que tiveram pelo menos um dos medicamentos rastreadores prescritos. A indicação do uso do medicamento foi então verificada juntamente com a equipe de farmacovigilância para avaliar a ocorrência da reação adversa. Das 5.200 prescrições analisadas, 754 continham medicamentos rastreadores. Deste total, 20 foram analisadas por suspeita de reação adversa e 20 casos apresentaram reação adversa confirmada. A média de idade dos pacientes com suspeita de RAM foi de 46,5 anos, variando entre 20 e 83, sendo a maioria mulheres (55%). Os medicamentos rastreadores associados a encontrar RAMs ondansetrona 4 mg (55%), dexclorfeniramina 2mg (35%), prometazina 25mg/mL (5%) e protamina 1% - 5mL (5%) as RAMs mais comuns foram náuseas e vômitos (60%) e prurido (35%); e os medicamentos suspeitos de causarem RAM que se destacaram foram vancomicina (25%), tramadol (20%) e morfina (20%). Todas as reações foram “prováveis” de acordo com o algoritmo de Naranjo, e a maioria foram de gravidade “Leve” (90%), sendo 10% “Moderadas”. A utilização da metodologia *Trigger Tool* por farmacêuticos para identificar ativamente reações adversas a medicamentos mostrou-se eficaz na vigilância dos eventos em pacientes hospitalizados nas unidades analisadas neste estudo.

Palavras-chave: farmacovigilância; medicamentos; reações adversas a medicamentos;

ABSTRACT

Medications are widely used in medical practice; however, it is crucial to consider the risks associated with their use. Pharmacovigilance is an area dedicated to studying medication-related issues, including adverse drug reactions (ADRs). The aim of this study was to identify and report ADRs using trigger medications in prescriptions of hospitalized patients at a University Hospital in João Pessoa – PB. This was a descriptive, cross-sectional, retrospective, and documentary study conducted using the Trigger Tool method, supported by the list of trigger medications conceived by the Institute of Healthcare Improvement from August to December 2022. A list of seven trigger medications was compiled. Prescriptions of all hospitalized patients during this period were evaluated, and patients prescribed at least one trigger medication were included in the analysis. The indication for medication use was then verified with the pharmacovigilance team to assess the occurrence of adverse reactions. Out of 5,200 prescriptions analyzed, 754 contained trigger medications. Among them, 20 were analyzed for suspected adverse reactions, and 20 cases presented confirmed adverse reactions. The average age of patients with suspected ADRs was 46.5 years, ranging from 20 to 83, with the majority being female (55%). The trigger medications responsible for detecting ADRs were ondansetron 4 mg (55%), dexchlorpheniramine 2mg (35%), promethazine 25mg/mL (5%), and protamine 1% - 5mL (5%). The most common ADRs were nausea and vomiting (60%) and pruritus (35%). Vancomycin (25%), tramadol (20%), and morphine (20%) were the standout suspected medications causing ADRs. All reactions were "probable" according to the Naranjo algorithm, with the majority being "Mild" severity (90%), and 10% being "Moderate." The use of the Trigger Tool methodology by pharmacists to actively identify adverse drug reactions proved to be effective in monitoring events in hospitalized patients in the units analyzed in this study.

Keywords: pharmacovigilance; medications; adverse drug reactions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Prescrições analisadas e reações adversas identificadas que envolveram a utilização de medicamentos rastreadores	34
---	-----------

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição das RAMs na Clínica Médica A e na UTI Adulto.....	35
Gráfico 2: Distribuição dos medicamentos rastreadores encontrados nas prescrições dos pacientes internados na CM e UTI entre agosto e dezembro de 2022 no HULW	36
Gráfico 3: Distribuição da porcentagem dos medicamentos rastreadores prescritos.....	38
Gráfico 4: Distribuição da porcentagem das RAM identificadas	40
Gráfico 5: Distribuição dos medicamentos que causaram RAMs	41
Gráfico 6: Relação entre o medicamento suspeito de causar a reação adversa e a característica da reação adversa.....	42
Gráfico 7: Gravidade das reações adversas a medicamentos	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação de reações adversas e suas características	22
Quadro 2: Classificação das Reações Adversas a Medicamentos segundo a OMS	23
Quadro 3: Algoritmo de Naranjo et al. (1981), utilizado para determinação da causalidade das RAMs	31
Quadro 4: Lista de rastreadores de reação adversas a medicamentos (RAM) utilizados no estudo e racionalidade	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição percentual dos pacientes que apresentaram RAM internados na CM e UTI entre agosto e dezembro de 2022 no HULW	39
--	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGHUX: Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CM: Clínica Médica A

EBSERH: Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

HULW: Hospital Universitário Lauro Wanderley

NOTIVISA: Sistema Nacional de Notificação de Eventos Adversos

IHI: Institute for Healthcare Improvement

INR: Relação Normatizada Internacional

PAHRF: Rede Pan-Americana de Harmonização para Registro de Medicamentos Para Uso Humano

RAMs: Reações adversas a medicamentos

OMS: Organização Mundial de Saúde

OPAS: Organização Pan-Americana de Saúde

UFPB: Universidade Federal da Paraíba

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

SNVS: Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

VIGIHOSP: Sistema de Vigilância em Saúde e Gestão de Riscos Assistenciais Hospitalares

VIGIMED: Sistema De Notificação De Eventos Adversos De Medicamentos e Vacinas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
2.1 FARMACOVIGILÂNCIA.....	19
2.2 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAMs)	20
2.3 LEGISLAÇÕES E SISTEMAS DE NOTIFICAÇÕES.....	24
2.4 MEDICAMENTOS RASTREADORES	26
3 OBJETIVOS.....	29
3.1 OBJETIVO GERAL.....	29
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
4 METODOLOGIA	30
4.1 DELINEAMENTO E DURAÇÃO DO ESTUDO.....	30
4.2 LOCAL DO ESTUDO.....	30
4.3 AMOSTRA.....	30
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	31
4.5 MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
4.6 ANÁLISE DE DADOS.....	34
4.7 ASPÉCTOS ÉTICOS.....	34
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
REFRÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

A farmacovigilância, como ciência essencial no campo da saúde, desempenha um papel crucial na detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos diversos desafios relacionados aos medicamentos, pois esses, mesmo com seu papel vital, não estão isentos de potenciais riscos, que podem surgir devido a reações peculiares, erros na prescrição ou administração, e até mesmo de questões relacionadas à qualidade dos produtos farmacêuticos. Diante disso, a farmacovigilância emerge como uma ferramenta estratégica para mitigar esses riscos, garantindo uma utilização mais segura e eficaz dos medicamentos (Grzygorczyk et al., 2023).

As reações adversas a medicamentos (RAMs) são caracterizadas como respostas prejudiciais, e não intencionais a um medicamento, ocorrendo em doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou modificação de funções fisiológicas. Essas reações, muitas vezes imprevisíveis, podem variar de efeitos leves a graves, impactando diretamente na segurança e na qualidade do tratamento. A compreensão abrangente dessas reações é crucial para desenvolver estratégias preventivas, melhorar os protocolos de tratamento e, assim, aprimorar continuamente a segurança do paciente no uso de medicamentos (Dittrich et al., 2020).

Além de impactar a segurança do paciente, a ocorrência de RAMs acarreta uma série de consequências, incluindo custos adicionais para as unidades de saúde, prolongamento do tempo de internação, necessidade de exames complementares e a inclusão de medicamentos ou procedimentos para lidar com os pacientes afetados (Santos et al., 2015).

Os métodos empregados na vigilância de incidentes hospitalares incluem a notificação voluntária, a monitorização intensiva e, mais recentemente, a vigilância baseada em sistemas de informação hospitalar, sendo a comunicação voluntária a forma predominante de obtenção de informações sobre incidentes em instituições de saúde ao redor do mundo, devido à sua simplicidade e menor custo (Geer et al., 2016).

No que diz respeito à identificação de reações adversas, estratégias como busca ativa direta com os pacientes e revisão de prescrições são frequentemente empregadas. Contudo, esses métodos podem ser demorados se não forem delimitados de maneira eficaz. Uma alternativa eficiente envolve a utilização de medicamentos rastreadores, reduzindo ou revertendo os efeitos nocivos causados por outros medicamentos. *Trigger tool* é um método de detecção de eventos adversos em saúde que utiliza "gatilhos" ou "indicadores" para identificar possíveis problemas. No contexto da farmacovigilância, os medicamentos rastreadores atuam como esses gatilhos, indicando a possibilidade de uma reação adversa ter ocorrido. Esses medicamentos são definidos como fármacos que agem como antagonistas, reduzindo ou revertendo os efeitos nocivos causados por outros medicamentos. Em geral, esses medicamentos rastreadores são prescritos após a ocorrência de uma reação adversa, contribuindo para a gestão e mitigação dos impactos indesejáveis (El Saghir et al., 2021).

Essa abordagem procura transcender as práticas convencionais, introduzindo os medicamentos rastreadores como potenciais indicadores sensíveis para a detecção de reações adversas. Esses medicamentos apresentam-se como uma ferramenta promissora na farmacovigilância, permitindo uma vigilância mais ativa e precisa, especialmente em um ambiente hospitalar acadêmico onde a integração entre pesquisa e prática clínica é enfatizada. (Nagai et al., 2018).

As estratégias convencionais para identificar reações adversas têm se baseado em notificações voluntárias e na detecção de erros. No entanto, estudos indicam que apenas uma pequena porcentagem dos erros é comunicada, e a maioria deles não resulta em danos aos pacientes. Diante desse cenário, torna-se crucial para os hospitais encontrar métodos mais eficazes para identificar eventos que efetivamente causem danos, possibilitando a quantificação do número e da gravidade desses danos, bem como a implementação de medidas para reduzi-los (Patel et al., 2020).

A relevância da pesquisa se manifesta na necessidade de aprimorar a detecção e gestão eficaz de reações adversas a medicamentos. Essa identificação e notificação de reações adversas a medicamentos é um componente vital da segurança do paciente e desempenha um papel crucial na vigilância pós-

comercialização desses. A identificação precoce e a comunicação eficiente dessas reações contribuem significativamente para a promoção de práticas clínicas mais seguras e para a prevenção de reações adversas graves.

A implementação de medicamentos rastreadores em um hospital universitário contribuirá para uma detecção e mais rápida e eficaz de reações adversas a medicamentos, contribuindo para segurança do paciente.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FARMACOVIGILÂNCIA

A farmacovigilância é essencial no campo da saúde, dedica-se à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos. Seu escopo abrange a análise sistemática e contínua dos dados provenientes de profissionais de saúde, pacientes e indústria farmacêutica, visando garantir a segurança e eficácia dos medicamentos em toda a sua vida útil. Este campo é fundamental para identificar reações adversas inesperadas, interações medicamentosas e outros problemas relacionados ao uso de medicamentos (OMS, 2002).

A natureza dinâmica da farmacovigilância destaca a importância da notificação espontânea de eventos adversos por profissionais de saúde e pacientes. Essa abordagem permite a coleta de dados em tempo real, contribuindo para uma resposta rápida e efetiva diante de potenciais riscos à saúde. Além disso, a farmacovigilância desempenha um papel crucial na avaliação contínua dos benefícios e riscos de medicamentos, orientando ajustes em protocolos terapêuticos quando necessário (ANVISA, 2009).

É relevante na farmacovigilância sua atuação no monitoramento de medicamentos que já se encontram no mercado, garantindo que as informações sobre sua segurança estejam sempre atualizadas. Isso é particularmente vital em um contexto de crescente complexidade terapêutica, no qual novas formulações e combinações medicamentosas estão constantemente sendo introduzidas. A farmacovigilância, assim, não apenas reage a eventos adversos, mas também antecipa potenciais desafios, alinhando-se com a premissa fundamental da prevenção (Gomes, 2022).

Além de seu papel intrínseco na segurança do paciente, a farmacovigilância contribui para a construção de bancos de dados robustos que enriquecem a pesquisa clínica e epidemiológica. A análise desses dados permite identificar padrões de segurança a longo prazo, influenciando políticas de saúde e fornecendo subsídios para a tomada de decisões baseada em evidências (Gavaza, 2012).

Dentro do escopo da farmacovigilância, a notificação de reações adversas representa um pilar fundamental. Esse processo visa atingir diversos objetivos cruciais para a segurança do paciente e a eficácia dos tratamentos medicamentosos. Em primeiro lugar, a notificação tem como propósito identificar precocemente potenciais riscos associados a medicamentos, possibilitando uma intervenção proativa antes que eventos adversos se disseminem amplamente. Além disso, a avaliação constante da relação entre riscos e benefícios dos medicamentos é uma meta essencial. A notificação de reações adversas fornece dados valiosos que permitem uma análise contínua dessa relação, contribuindo para decisões informadas sobre protocolos terapêuticos. Essa abordagem dinâmica é crucial para ajustes necessários, garantindo tratamentos mais seguros e eficazes ao longo do tempo (EMA, 2017).

2.2 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAMs)

Reações adversas a medicamentos (RAMs) constituem um fenômeno complexo e multifacetado na prática clínica, destacando-se como um dos desafios enfrentados pelos profissionais de saúde. Essas reações representam respostas indesejadas e não intencionais à administração de medicamentos, podendo variar desde efeitos colaterais leves até eventos graves e potencialmente fatais (ANVISA, 2014).

A diversidade de reações adversas reflete a complexidade inerente à interação entre os medicamentos e o organismo humano. Compreender a etiologia dessas reações é fundamental para mitigar riscos e aprimorar a segurança do paciente. Além dos efeitos colaterais previsíveis e relacionados à ação farmacológica do medicamento, as reações adversas podem incluir eventos inesperados, muitas vezes relacionados a fatores genéticos, predisposições individuais ou interações medicamentosas imprevisíveis (ANVISA, 2014).

A farmacovigilância, como mencionado anteriormente, emerge como um componente crucial na detecção e avaliação dessas reações adversas. O sistema de notificação espontânea desempenha um papel fundamental, permitindo que profissionais de saúde e pacientes relatem eventos adversos, contribuindo assim para a construção de um banco de dados abrangente e dinâmico. Esses dados, por sua vez, não só informam sobre eventos adversos já conhecidos, mas também identificam novas associações e padrões, enriquecendo a compreensão global das RAM (Gomes, 2022).

A gravidade dessas reações varia consideravelmente, desde desconfortos leves até riscos à vida, e a magnitude do impacto dessas reações vai além do âmbito clínico, influenciando aspectos socioeconômicos, como o aumento de custos em saúde devido a hospitalizações prolongadas e tratamentos adicionais (Dittrich et al., 2020b)

As RAMs são classificadas de acordo com diversos critérios, proporcionando uma compreensão abrangente dos diferentes tipos de respostas indesejadas. Uma das classificações mais utilizadas divide as RAM em dois grupos principais: reações adversas previsíveis e imprevisíveis. As previsíveis estão relacionadas à ação farmacológica do medicamento e geralmente são dose-dependentes. Já as imprevisíveis ocorrem de maneira idiossincrática, sendo menos relacionadas à dose e muitas vezes associadas a fatores genéticos (Edwards; Aronson, 2000)

Outra classificação é a mostrada no Quadro 1, esse resume de forma organizada os diferentes tipos de reações adversas a medicamentos, adaptada do trabalho de Edwards e Aronson (2000). O quadro traz uma síntese esquemática, facilitando a compreensão das variadas respostas indesejadas associadas ao uso de fármacos, conforme identificado pelos referidos autores.

Quadro 1 - Classificação de reações adversas e suas características

Tipos de reação adversa	Características	Exemplos
Tipo A – Aumentado	Farmacologicamente previsível Depende da dose Alta incidência Alta morbidade Alta mortalidade Ajustando a dose resolve-se na maioria dos casos	Efeitos tóxicos (toxicidade da digoxina) Efeito colateral (efeito anticolinérgico e antidepressivo tricíclicos)
Tipo B – Bizarro	Farmacologicamente não é previsível Não depende da dose Baixa incidência Baixa morbidade Alta mortalidade	Reações imunológica Reações idiossincrática
Tipo C – Crônico	Ocorre em tratamentos prolongados	Supressão por corticoides
Tipo D- Atrasado	Reações que surgem muito depois da finalização do tratamento	Teratogênico Carcinogênico
Tipo E – Fim do uso	Ocorrem após suspensão do tratamento	Abstinência por opiáceos
Tipo F – Falha terapêutica	Ocorre por ausência da eficácia do medicamento	Inadequada dosagem de contraceptivos orais

Fonte: Adaptada de Edwards e Aronson, 2000.

Após a notificação espontânea ser feita, é essencial conduzir uma avaliação para determinar se o medicamento em questão é de fato responsável pela ocorrência da reação adversa. Todas as notificações suspeitas de RAM são submetidas a uma análise detalhada, durante a qual é atribuído um grau de probabilidade de acordo com as diretrizes estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2017 (Quadro 2). Este processo visa esclarecer se há uma relação causal entre o medicamento e a reação adversa relatada, seguindo padrões e critérios internacionalmente reconhecidos.

Quadro 2 - Classificação das Reações Adversas a Medicamentos segundo a OMS

Definida	É um acontecimento observável que ocorre em sincronia temporal com o uso de um medicamento, sem causas evidentes adicionais, e que apresenta uma resposta compreensível ao suspender o fármaco.
Provável	Trata-se de um acontecimento observado que tem uma relação temporal aceitável com o uso de um medicamento, com baixa probabilidade de estar relacionado a outras condições ou medicamentos, e cuja evolução clínica após a suspensão do fármaco é considerada apropriada.
Possível	Acontecimento observado que apresenta uma relação temporal aceitável com o uso do medicamento, mas a explicação para essas mudanças pode envolver também doenças concomitantes ou outros fármacos, e a avaliação da evolução após a suspensão do fármaco pode ser limitada ou inconclusiva.
Improvável	Relação temporal com o fármaco sugere pouca probabilidade de causalidade, sendo mais plausível atribuir essas mudanças a outros medicamentos ou condições de saúde simultâneas.
Condicional/não classificada	Ocorrências notificadas como reações adversas, mas que requerem mais informações para uma avaliação conclusiva ou estão em processo de análise.
Não classificável	É uma notificação que aponta para uma potencial reação adversa, mas a análise de causalidade é inviável devido à insuficiência ou contradição das informações, as quais não podem ser suplementadas ou confirmadas.

Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2017

Dentre as estratégias de prevenção e manejo das reações adversas, destaca-se a individualização do tratamento, considerando fatores como idade, condições de saúde preexistentes e potenciais interações medicamentosas. A educação do

paciente sobre possíveis efeitos colaterais e a importância da comunicação efetiva com os profissionais de saúde também emergem como ferramentas essenciais na prevenção e na abordagem das reações adversas.

Nesse cenário, a pesquisa contínua e a colaboração entre profissionais de saúde, pesquisadores e a indústria farmacêutica são imperativas para a identificação precoce, a compreensão aprofundada e o manejo efetivo das reações adversas a medicamentos. O foco na farmacovigilância, aliado a abordagens personalizadas e práticas educacionais, representa uma abordagem holística para minimizar os riscos associados ao uso de medicamentos, assegurando, assim, uma terapia mais segura e eficaz.

2.3 LEGISLAÇÕES E SISTEMAS DE NOTIFICAÇÕES

No contexto brasileiro, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desempenha um papel crucial como a agência reguladora nacional responsável por garantir a segurança e eficácia dos medicamentos no país. A ANVISA opera sob o Ministério da Saúde e tem como missão principal proteger e promover a saúde da população brasileira por meio do controle sanitário de produtos e serviços.

As regulamentações específicas relacionadas à notificação de RAM no Brasil estão em conformidade com as diretrizes da ANVISA. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 406, de 22 de julho de 2020, estabelece as normas e procedimentos para a notificação de eventos adversos a medicamentos. Essa resolução define as responsabilidades dos profissionais de saúde, estabelece os critérios para notificação compulsória, e fornece diretrizes sobre o preenchimento do Formulário Nacional de Notificação de Evento Adverso a Medicamento (BRASIL, 2020).

O principal objetivo dessas regulamentações é garantir a segurança e a eficácia dos medicamentos disponíveis no mercado nacional. A notificação de RAM desempenha um papel crucial no monitoramento contínuo da segurança dos medicamentos após sua comercialização. A ANVISA utiliza as informações provenientes dessas notificações para avaliar potenciais riscos à saúde pública e identificar padrões de reações adversas.

A abordagem da ANVISA enfatiza a importância da notificação compulsória por parte dos profissionais de saúde, ressaltando que esses relatos são essenciais

para uma farmacovigilância eficaz. O processo é projetado para garantir a confidencialidade e a proteção do notificante, incentivando uma cultura aberta de relato de eventos adversos.

O documento “As Boas Práticas de Farmacovigilância para as Américas”, estabelecido e formulado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), representa um conjunto de diretrizes e princípios fundamentais para a gestão eficaz da farmacovigilância na região. Essas práticas foram oficialmente aprovadas durante a V Conferência da Rede Pan-Americana de Harmonização de Requisitos para Registro de Medicamentos para Uso Humano (PAHRF) em 2008 e validadas em 2010.

No Brasil, o sistema de notificação de eventos adversos a medicamentos é coordenado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e faz parte do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). A notificação de RAM é realizada por profissionais de saúde e é essencial para monitorar a segurança dos medicamentos após sua comercialização.

Um dos principais sistemas de notificação utilizado no Brasil é o Sistema Nacional de Notificação de Eventos Adversos (NOTIVISA), que permite que profissionais de saúde e cidadãos notifiquem eventos adversos relacionados a medicamentos, produtos para a saúde, alimentos, cosméticos e outros produtos sob vigilância sanitária. O NOTIVISA é uma ferramenta online acessível pelo site da ANVISA e facilita o registro e a comunicação de eventos adversos.

Além do NOTIVISA, existem sistemas específicos para diferentes contextos de saúde, como sistema de notificação de eventos adversos de medicamentos e vacinas (VIGIMED). Outro sistema relevante é Sistema de Vigilância em Saúde e Gestão de Riscos Assistenciais Hospitalares (VIGIHOSP), que é direcionado para hospitais e unidades de saúde, permitindo a notificação de eventos adversos que ocorrem durante a assistência hospitalar.

O VIGIHOSP é especialmente importante porque permite a notificação de eventos adversos que ocorrem durante a hospitalização, fornecendo informações valiosas sobre a segurança dos medicamentos e práticas de saúde utilizadas nos serviços de saúde. Esses sistemas são fundamentais para a farmacovigilância e vigilância sanitária no Brasil, contribuindo para a identificação precoce de problemas relacionados a medicamentos e a promoção da segurança do paciente.

Esses sistemas operam em conjunto com as regulamentações da ANVISA, como a RDC nº 406/2020, que estabelece as normas e procedimentos para a notificação de eventos adversos a medicamentos, garantindo que as informações notificadas sejam utilizadas de forma eficaz para proteger a saúde pública e melhorar a segurança dos medicamentos no país.

2.4 MEDICAMENTOS RASTREADORES

Para melhorar a eficácia da revisão de prontuários na detecção de eventos adversos a medicamentos (EAM), tem sido cada vez mais adotada a metodologia Trigger Tool. Inicialmente concebida por Classen em 1997, essa abordagem visava identificar EAM de forma prospectiva através de programas de computador integrados aos sistemas hospitalares. No entanto, devido aos altos custos envolvidos na implementação desses programas e na infraestrutura necessária, muitos hospitais não puderam adotar essa proposta. Como alternativa, em 2000, o Institute for Healthcare Improvement (IHI) propôs uma adaptação visando manter os princípios da metodologia de Classen, mas com custos mais baixos e aplicáveis a todo o sistema de saúde. Essa adaptação eliminou a necessidade de programas de computador, adotando a revisão retrospectiva de prontuários como método de detecção (Shukla et al., 2021).

O IHI desenvolveu a Global Trigger Tool (GTT), uma lista básica contendo indicadores relevantes para a detecção de eventos adversos. Esses "rastreadores" funcionam como alertas que direcionam uma avaliação mais detalhada dos casos para confirmar a presença de EAM. A lista abrange diversas categorias, como cuidado, medicamentos, cirurgia, terapia intensiva, perinatal e departamento de emergência, e inclui situações comuns na prática clínica que sugerem a ocorrência de eventos adversos, como interrupção abrupta de medicamentos ou transferência para um nível mais alto de cuidado (Murayama et al., 2018).

Para atender às necessidades específicas de diferentes tipos de pacientes e unidades de saúde, vários autores adaptaram a lista do IHI, resultando em rastreadores específicos para pacientes ambulatoriais, pediátricos e em terapia intensiva. Esses ajustes visam identificar os rastreadores mais sensíveis para a detecção de eventos adversos em contextos específicos de saúde (Munshi; Belhekar; Taur, 2014).

No âmbito da farmacovigilância, medicamentos rastreadores desempenham um papel estratégico ao serem cuidadosamente escolhidos e monitorados devido às suas propriedades de alerta para a ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAM). Esses fármacos são selecionados por diversas características, incluindo sua ampla utilização clínica, representatividade de classes terapêuticas ou propriedades farmacológicas únicas que os tornam indicativos para a detecção de eventos adversos (Smyth et al., 2014)

A escolha de medicamentos rastreadores frequentemente recai sobre aqueles amplamente prescritos na prática clínica diária, visto que uma maior exposição aumenta a probabilidade de identificar reações adversas menos frequentes. Além disso, medicamentos que representam uma classe terapêutica específica são monitorados para permitir a identificação de padrões de RAM comuns a essa categoria farmacológica. A inclusão de fármacos com propriedades farmacológicas especiais, capazes de causar reações adversas idiossincráticas ou efeitos colaterais distintos, também é considerada (Grzygorczyk et al., 2023)

A escolha dos medicamentos rastreadores também leva em consideração sua capacidade de representar diferentes vias farmacológicas e mecanismos de ação. Dessa forma, é possível detectar uma variedade mais ampla de reações adversas, incluindo aquelas relacionadas a diferentes sistemas do organismo, como cardiovascular, gastrointestinal, neurológico, entre outros. A diversidade de mecanismos de ação dos medicamentos rastreadores contribui para uma vigilância mais abrangente e precisa das reações adversas a medicamentos em diversas situações clínicas (Murayama et al., 2018)

Outro aspecto relevante na seleção dos medicamentos rastreadores é sua capacidade de identificar reações adversas específicas que podem estar associadas a grupos populacionais particulares, como idosos, crianças, gestantes ou pacientes com condições médicas específicas, como diabetes, doenças cardiovasculares ou transtornos psiquiátricos. Esses fármacos podem servir como marcadores importantes para monitorar a segurança do uso de medicamentos em populações vulneráveis e para adaptar as estratégias de vigilância de acordo com as necessidades específicas desses grupos (Munshi; Belhekar; Taur, 2014).

Além disso, a inclusão de medicamentos com diferentes perfis de segurança e tolerabilidade permite uma avaliação mais abrangente do panorama das reações adversas a medicamentos. Medicamentos rastreadores com perfil de segurança

bem estabelecido podem servir como referência para comparar a incidência e gravidade das reações adversas associadas a outros fármacos menos conhecidos ou com perfis de segurança menos definidos. Essa comparação ajuda a identificar potenciais áreas de preocupação e a priorizar ações de monitoramento e intervenção para garantir a segurança dos pacientes (Marseau et al., 2022)

Portanto, a escolha dos medicamentos rastreadores envolve uma análise cuidadosa de diversos fatores, incluindo sua representatividade terapêutica, diversidade de mecanismos de ação, capacidade de identificar reações adversas específicas em diferentes grupos populacionais e perfil de segurança. Esses fármacos desempenham um papel fundamental na detecção precoce e na prevenção de reações adversas a medicamentos, contribuindo para uma prática clínica mais segura e eficaz (Shukla et al., 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar e notificar reações adversas a medicamentos, a partir do uso de medicamentos rastreadores, em prescrições de pacientes hospitalizados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Adulto e Clínica Médica A do Hospital Universitário Lauro Wanderley/ Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HULW/EBSERH) do município de João Pessoa – PB.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir uma lista de medicamentos rastreadores.
- Identificar e analisar os medicamentos rastreadores mais prescritos.
- Identificar e classificar as reações adversas a medicamentos (RAM).
- Notificar reações adversas no sistema VIGIHOSP

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO E DURAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo, transversal, retrospectivo e documental realizado entre os meses de maio de 2022 a maio de 2023.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW/EBSERH), localizado no município de João Pessoa – PB. O referido hospital possui administração indireta pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) e é uma instituição pública federal vinculada à Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Desempenha um papel crucial como centro de referência em assistência, ensino e pesquisa na região. É classificado como um hospital geral de alta e média complexidade e possui 225 leitos.

A instituição destaca-se pela presença de centros de pesquisa e laboratórios internos, refletindo o compromisso constante com o avanço do conhecimento científico e a busca por inovações na prática clínica. A interação intensa entre acadêmicos, professores e profissionais da saúde cria um ambiente propício para estudos que visam melhorar a qualidade da assistência prestada.

O estudo foi conduzido em duas unidades distintas do (HULW/EBSERH). Essas unidades são a Clínica Médica A e a UTI Adulto, ambas desempenhando papéis cruciais no contexto da assistência médica oferecida pela instituição. Como parte integrante de um hospital geral de alta e média complexidade, essas unidades são fundamentais para o atendimento de uma variedade de casos clínicos, desde condições mais estáveis até situações de maior gravidade que requerem cuidados intensivos.

4.3 AMOSTRA

Foram utilizadas as prescrições eletrônicas recebidas no Setor da Farmácia Hospitalar do HULW dos setores UTI Adulto e Clínica Médica A no período de agosto a dezembro de 2022.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídas todas as prescrições datadas entre agosto e dezembro de 2022 da Unidade de Terapia Intensiva Adulto e a Clínica Médica A do HULW e que continham pelo menos um dos medicamentos rastreadores definidos pelo estudo.

Foram excluídas todas as prescrições que não continham medicamentos rastreadores e as prescrições contendo medicamentos rastreadores prescritos com finalidade diferente do tratamento de reações adversas medicamentosas

4.5 MATERIAIS E MÉTODOS

A coleta de dados foi realizada no Setor de Farmácia Hospitalar do HULW/EBSERH durante os meses de agosto a dezembro de 2022, por meio da busca ativa da análise das prescrições e prontuários eletrônicos provenientes da Clínica Médica A e UTI Adulto.

A lista de medicamentos rastreadores foi desenvolvida mediante a aplicação do método *Trigger Tool*, com respaldo na relação de rastreadores concebida pelo *Institute of Healthcare Improvement* (IHI) (GRIFFIN; RESAR, 2019).

O método *Trigger Tool* é uma abordagem sistemática para identificar eventos adversos em registros de pacientes. Ele baseia-se na identificação de "gatilhos" ou "sinais" que podem indicar a ocorrência de um evento adverso.

O *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) fornece essa lista de possíveis gatilhos que podem ser utilizados para identificar esses eventos. Esses gatilhos são divididos em diferentes categorias, como administração de medicamentos, procedimentos cirúrgicos, cuidados intensivos, entre outros (Griffin; Resar, 2019).

Após a lista ser elaborada, a plataforma utilizada para análise das prescrições foi o Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU). O monitoramento foi feito a partir de prescrições que continham pelo menos um dos medicamentos rastreadores. Quando detectados, esses registros passaram a ser suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM), sendo feita uma investigação da justificativa do uso de tais fármacos por meio de informações contidas em prontuários eletrônicos e entrevista multiprofissional. Após a análise, os pacientes

que exibiram uma justificativa de uso diferente da suspeita da RAM foram retirados e os que tiveram a inclusão de algum medicamento rastreador na farmacoterapia por apresentarem suspeita de RAMs foram classificados e notificados.

As variáveis analisadas na plataforma foram: idade, sexo, tipo de reação adversa apresentada, medicamento suspeito da RAM, rastreador identificado, gravidade da reação adversa e sua causalidade da RAM.

A categorização e notificação dos casos suspeitos foram fundamentadas na revisão minuciosa dos prontuários, buscando estabelecer uma correlação clara entre o uso desses medicamentos e a suspeita de RAM.

Quadro 3 - Algoritmo de Naranjo et al. (1981), utilizado para determinação da causalidade das RAMs.

Questões	SIM	NÃO	NÃO SABE
Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	1	0	0
A reação apareceu após a administração do fármaco suspeito?	2	-1	0
A reação desapareceu quando o fármaco suspeito foi suspenso ou quando um antagonista específico foi administrado?	1	0	0
A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	2	-1	0
Existem causas alternativas que poderiam ter causado esta reação?	-1	2	0
A reação reapareceu com a introdução de um placebo?	-1	1	0
O fármaco foi detectado no sangue ou outros fluidos biológicos em concentrações tóxicas?	1	0	0
A reação aumentou com a dose maior ou diminuiu quando foi reduzida a dose?	1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante com o mesmo fármaco ou similar em alguma exposição prévia?	1	0	0
A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	1	0	0
	Total:		

Pontuação:

9 ou + = reação adversa definida

5 a 8 = reação adversa provável

1 a 4 = reação adversa possível

0 = reação adversa improvável

Fonte: Naranjo e colaboradores (1981)

A classificação das RAMs foi realizada utilizando o algoritmo de Naranjo (1981), um questionário estruturado com 10 perguntas objetivas destinadas a determinar a causalidade do evento adverso em questão (Quadro 3). A aplicação desse questionário permite atribuir escores que, por sua vez, facilitam a categorização das RAMs quanto à probabilidade de associação com o medicamento rastreador em uso. Para cada resposta são somados ou subtraídos pontos e por meio desse score é possível categorizar as RAMs quanto a probabilidade: definida, provável, possível ou improvável proporcionando uma avaliação sistemática da relação entre o medicamento e a ocorrência do evento adverso.

Pontuações maiores indicam uma probabilidade maior de relação entre o medicamento e a reação adversa: 9 ou mais pontos indicam uma relação "definida", 5 a 8 pontos indicam "provável", 1 a 4 pontos indicam "possível" e 0 pontos indicam "improvável".

Em seguida, a gravidade de cada RAM foi avaliada utilizando as orientações gerais da classificação da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), presente no documento de Boas Práticas de Farmacovigilância para as Américas (2011). Esta escala classifica as RAMs em quatro níveis de gravidade: leve, moderada, grave e mortal. A classificação da gravidade foi realizada com base na intensidade dos sintomas, necessidade de intervenção médica, impacto na qualidade de vida do paciente e potencial risco à vida (OPAS, 2011).

As reações confirmadas foram notificadas no Sistema de Notificações em Vigilância Hospitalar da ANVISA, Sistema VIGIHOSP, uma ferramenta concebida para facilitar a comunicação eficiente e ágil de incidentes relacionados à qualidade hospitalar. Este sistema desempenha um papel central na ciência e solução de problemas ocorridos nos hospitais, visando aprimorar continuamente a qualidade dos serviços prestados aos pacientes.

4.6 ANÁLISE DE DADOS

Os resultados foram tabulados e analisados em planilha do Microsoft Excel. Os gráficos foram confeccionados utilizando bibliotecas de programação em Python.

4.7 ASPÉCTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido à análise e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HULW/EBSERH, seguindo as diretrizes éticas estabelecidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil. O parecer favorável para a realização da pesquisa foi emitido sob o número de protocolo 6.000.360, garantindo que o estudo fosse conduzido de acordo com os padrões éticos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como primeira etapa do estudo foi elaborada uma lista de medicamentos de acordo com o método *Trigger Tool*, dispondo como apoio a relação do *Institute of Healthcare Improvement* (IHI) a partir da lista de padronização do HULW/EBSERH, como mostra o Quadro 4.

Quadro 4 - Lista de medicamentos rastreadores de reação adversas a medicamentos (RAM) utilizados no estudo e racionalidade.

Rastreadores	Racionalidade
Naloxona 0,4mg/mL - 1 mL	Reações indesejáveis a intoxicações por opióides
Flumazenil 0,1mg/mL - 5 mL	Reações indesejáveis a intoxicações por benzodiazepínicos
Dexclorfeniramina - 2mg	Hipersensibilidade medicamentosa
Prometazina - 25mg/mL	Hipersensibilidade medicamentosa
Protamina 1% - 5 mL	Anticoagulante
Vitamina K 10mg/mL - 1 mL	Anti-hemorrágico
Ondansetrona 4mg	Antiemético

Fonte: Dados do autor, 2024

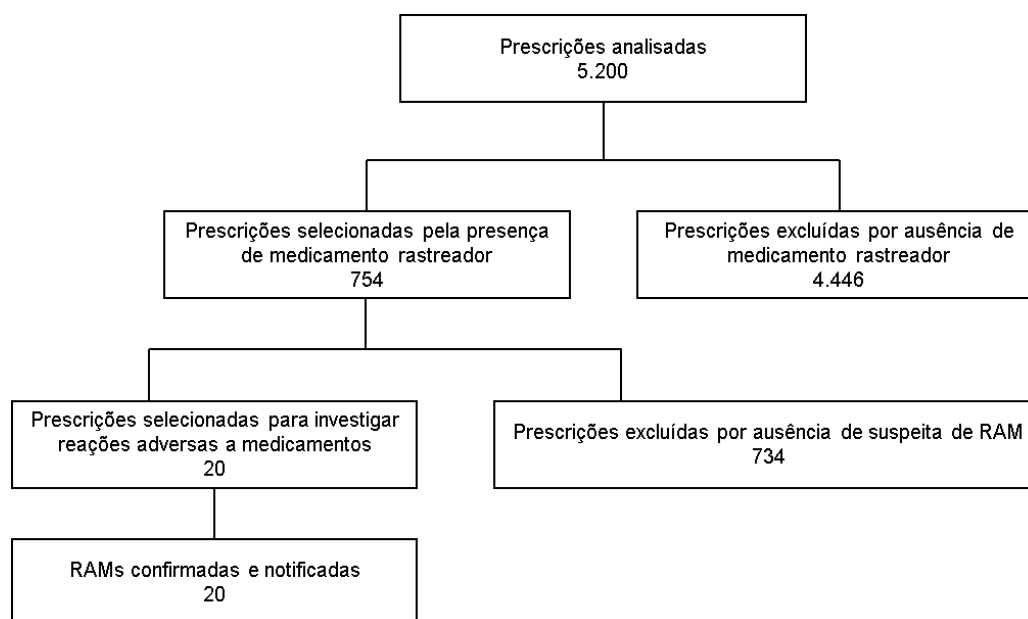
Essa relação foi adaptada para atender às necessidades específicas da instituição e a composição da lista utilizada neste estudo envolveu uma adaptação da lista de padronização de medicamentos do Hospital Universitário, permitindo assim a seleção de medicamentos rastreadores, alinhada às diretrizes do IHI e incorporando as particularidades da instituição, estabelecendo uma base robusta para a condução do projeto.

Após a elaboração da lista de medicamentos rastreadores, foram analisadas no período de coleta do estudo 5200 prescrições, sendo 82,12% (4270) provenientes da Clínica Médica A (CM) e 17,88% (930) provenientes da UTI Adulto (UTI). Das prescrições analisadas 14,5% (754) foram incluídas na pesquisa por

possuírem pelo menos um medicamento rastreador sendo que 79,71% (601) pertenciam a CM e 20,29% (153) pertenciam a UTI Adulto.

Todos os pacientes das 754 prescrições nas quais foram encontrados medicamentos rastreadores, tiveram os seus prontuários analisados 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. Ao final foram excluídas 734 prescrições e incluídas 20 prescrições as quais envolviam 20 pacientes (Figura 1).

Figura 1 - Prescrições analisadas e reações adversas identificadas que envolveram utilização de medicamentos rastreadores entre agosto e dezembro de 2022



Fonte: Dados do autor, 2024

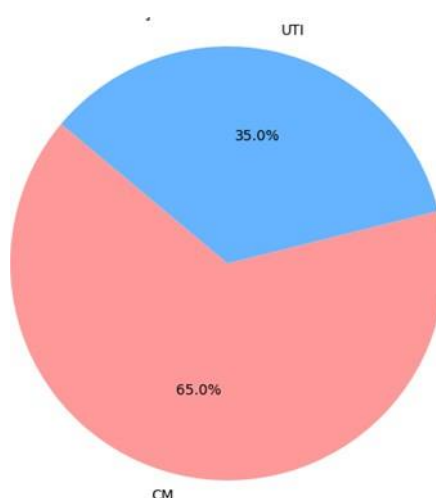
Em algumas situações, um medicamento rastreador pode ser administrado como parte de um procedimento diagnóstico. O medicamento é utilizado para rastrear certas características do organismo ou para ajudar a identificar

determinadas condições médicas. Esses medicamentos podem ser usados em testes de imagem, exames funcionais ou procedimentos específicos.

Em alguns protocolos hospitalares, como no HULW, esses medicamentos podem ser usados para testar a presença de alergias ou sensibilidade a determinados medicamentos. Isso é particularmente relevante antes de administrar medicamentos que têm maior probabilidade de causar reações alérgicas graves, como a anfotericina B. Os medicamentos rastreadores são utilizados para verificar se o paciente tem alguma reação adversa antes de prescrever o medicamento em questão.

Assim ao analisar as 20 prescrições foram identificadas 20 reações adversas a medicamentos, 65% (13) delas foram advindas da CM e 35% (7) advindas da UTI Adulto (Gráfico 1). Estiveram envolvidos nesses eventos 20 pacientes, isto é, cada paciente apresentou uma RAM.

Gráfico 1 - Distribuição das RAMs na Clínica Médica A e na UTI Adulto



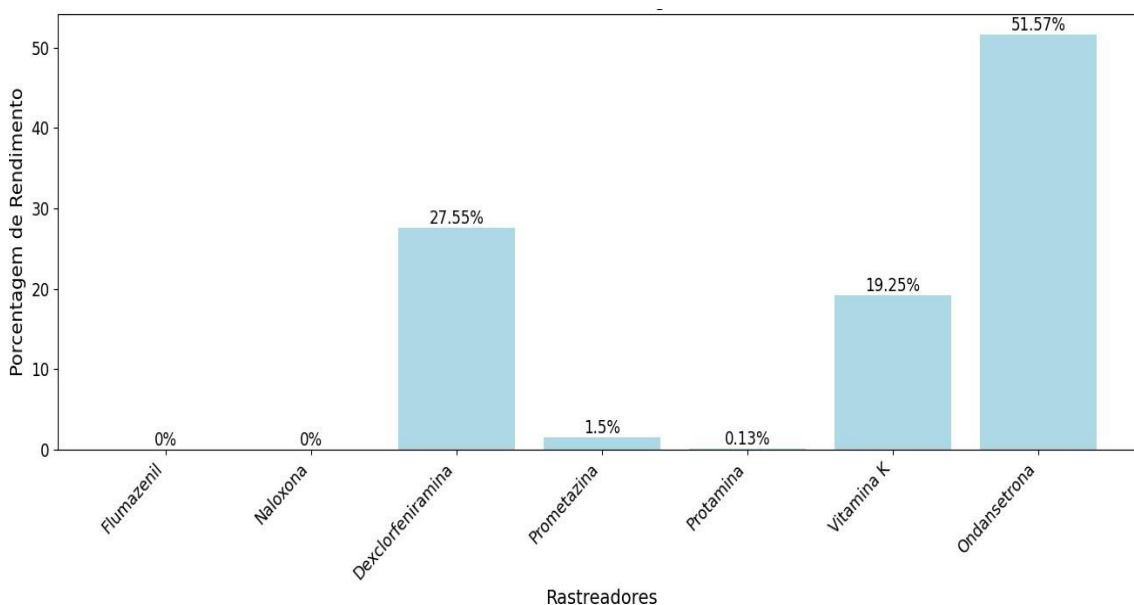
Fonte: Dados do autor, 2024

Essa disparidade pode ser atribuída a uma série de fatores, incluindo diferenças nos protocolos de tratamento, condições de saúde dos pacientes e a diferença de leitos de cada unidade, visto que a Clínica Médica A possui 56 leitos e UTI Adulto do HULW/EBSERH possui 14.

As diferenças nos protocolos de prescrição e monitoramento de medicamentos entre as duas unidades podem influenciar a detecção e prevenção de RAMs. Por exemplo, a UTI tem protocolos mais rigorosos de monitoramento de sinais vitais e parâmetros laboratoriais, enquanto a Clínica Médica A depende mais da avaliação clínica do paciente. Essas diferenças afetam a identificação precoce de RAMs e intervenções adequadas.

Cinco dos 07 medicamentos presentes na lista de rastreadores foram encontrados nas 754 prescrições analisadas (ondansetrona 4mg, dexclorfeniramina 2mg, prometazina 25mg/mL, protamina 1% - 5mL e vitamina K 10mg/mL - 1 mL). Foi observado um predomínio da ondansetrona com 51,57% (410), seguido da dexclorfeniramina com 27,55% (219), e vitamina K com 19,25% (153) (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Distribuição dos medicamentos rastreadores encontrados nas prescrições dos pacientes internados na CM e UTI entre agosto e dezembro de 2022 no HULW.



Fonte: Dados do autor, 2024

No estudo de Araújo e colaboradores (2018), foi observado que a classe terapêutica dos rastreadores que mais identificaram reações adversas foram anti-histamínicos e antieméticos, apresentando 25% e 21%, respectivamente, o que corrobora com os dados achados na presente pesquisa.

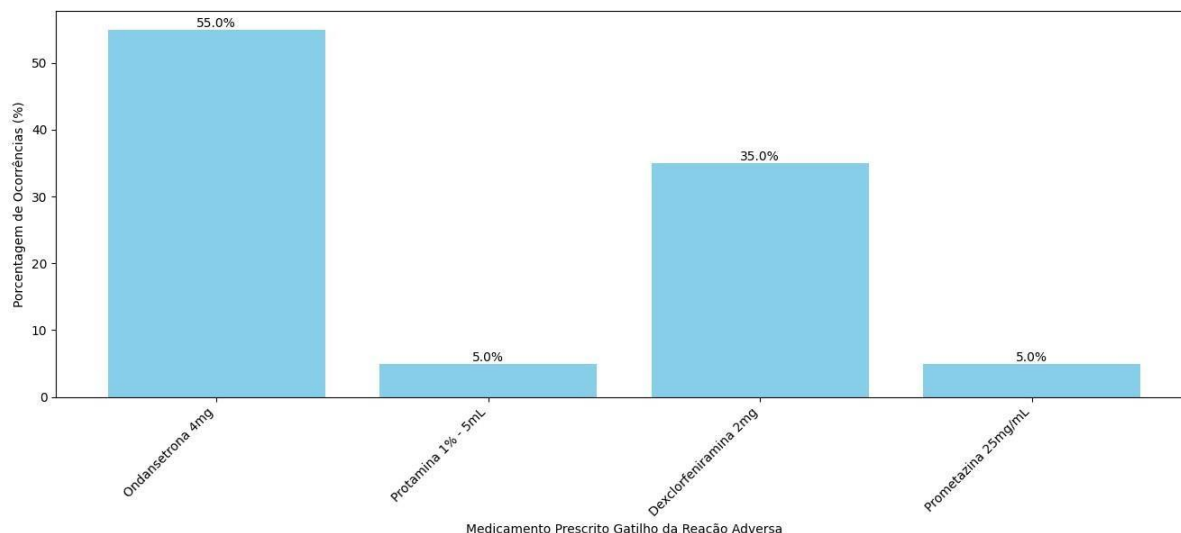
A prescrição de antieméticos em certas situações também pode ser preventiva, ou seja, destinada a evitar náuseas e vômitos sem necessariamente ter uma ligação direta com a presença de reações adversas a medicamentos, justificando o alto número da ondansetrona.

A vitamina K desempenha um papel crucial na coagulação sanguínea, pois é essencial para a produção de certos fatores de coagulação no organismo. A deficiência de vitamina K pode levar a distúrbios de coagulação, tornando os pacientes mais propensos a sangramentos excessivos. Em hospitais, quando há suspeita de coagulopatia ou se um paciente apresenta uma tendência ao sangramento, a administração de vitamina K pode ser considerada. A vitamina K também é administrada como suplementação para pacientes que estão em nutrição parenteral e não podem receber esses nutrientes oralmente, justificando o alto número desse rastreador.

Esses resultados reforçam a importância da vigilância contínua sobre o uso de medicamentos e a ocorrência de reações adversas, destacando a necessidade de estratégias eficazes de monitoramento e intervenção para garantir a segurança e a qualidade da assistência prestada aos pacientes. Além disso, ressaltam a relevância de abordagens preventivas e terapêuticas direcionadas a sintomas específicos e condições médicas, como náuseas, hipersensibilidade e distúrbios de coagulação, visando melhorar os desfechos clínicos e a experiência do paciente.

No entanto, apenas quatro deles (ondansetrona 4mg, protamina 1% - 5 mL, dexclorfeniramina 2mg e prometazina 25mg/mL) foram utilizados para tratar reação adversa. A ondansetrona 4mg e a dexclorfeniramina 2mg foram os medicamentos rastreadores mais prescritos para o tratamento de reações adversas (Gráfico 3).

Gráfico 3: Distribuição da porcentagem dos medicamentos rastreadores prescritos



Fonte: Dados do autor, 2024

Ambos os medicamentos são prescritos comumente para tratar sintomas específicos. A ondansetrona é um antiemético frequentemente utilizado para prevenir e tratar náuseas e vômitos em pacientes submetidos a tratamentos como quimioterapia ou cirurgia. Por outro lado, a dexclorfeniramina é um antialérgico utilizado para tratar reações alérgicas e sintomas de alergias, como prurido, urticária e rinite alérgica. A frequência com que esses medicamentos são prescritos aumenta a probabilidade de detecção de reações adversas associadas a eles.

Ademais, os dois medicamentos têm um perfil de segurança bem estabelecido e são conhecidos por tratar efeitos colaterais em uma proporção significativa de pacientes. Isso os torna candidatos ideais para serem utilizados como medicamentos rastreadores, pois os profissionais de saúde estão mais conscientes de possíveis reações adversas associadas a eles.

No estudo de Araújo e colaboradores (2018), foi observado que a classe terapêutica dos rastreadores que mais identificaram reações adversas foram anti-histamínicos e antieméticos, o que corrobora com os dados achados na presente pesquisa.

As variáveis gênero e idade dos pacientes envolvidos no estudo estão expressas na Tabela 1

Tabela 1 - Distribuição percentual de gênero e idade dos pacientes que apresentaram RAM internados na CM e UTI incluídos no estudo

Variável	N	%
Gênero		
Masculino	7	45%
Feminino	13	55%
Faixa etária		
18-30 anos	6	30%
31-45 anos	4	20%
46-60 anos	4	20%
61-75 anos	5	25%
76-90 anos	1	5%

Fonte: Dados do autor, 2024

A média de idade dos pacientes que apresentaram suspeitas RAM foi de 46,5 anos, variando entre 20 e 83 anos, sendo de 30% na faixa etária entre 18-30 anos e 25% na faixa entre 61-75 anos. Observou-se também uma predominância de reações adversas entre as mulheres (55%).

A predominância de pacientes na faixa etária de 18-30 anos com suspeitas de RAMs é um resultado incomum e divergente em relação à tendência observada em muitos estudos e na prática clínica, onde geralmente os pacientes mais velhos apresentam uma incidência mais elevada de reações adversas. Essa disparidade pode ser atribuída, em parte, às limitações da amostra utilizada neste estudo.

A presença de RAMs em pacientes mais velhos (61-75 anos) pode ser explicada pela polifarmácia, que é comum nessa faixa etária devido a múltiplas condições de saúde e tratamentos prescritos. A deterioração da função renal e hepática relacionada à idade também pode aumentar o risco de RAMs em pacientes mais velhos, já que a capacidade do organismo de metabolizar e excretar

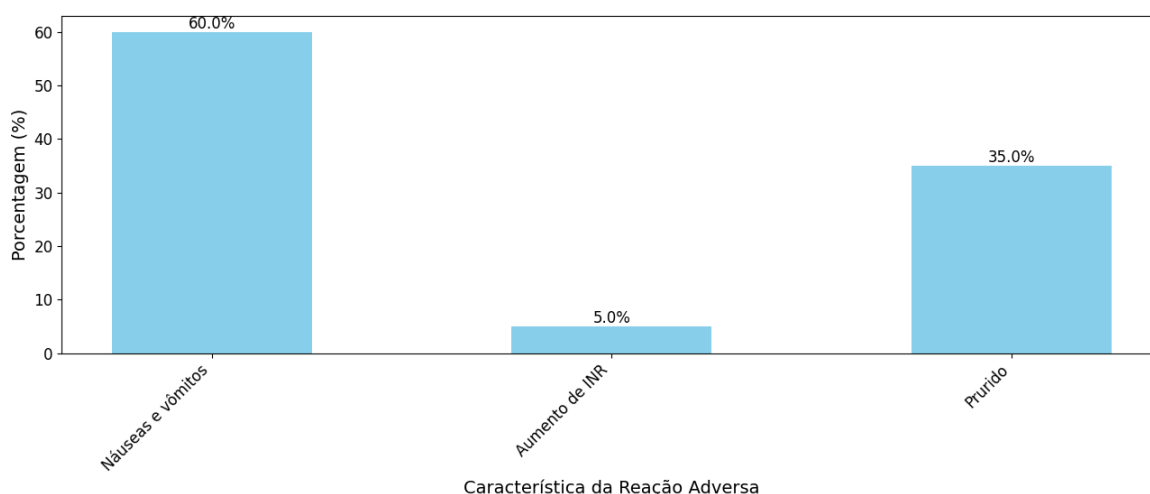
medicamentos pode estar comprometida (Zopf et. al, 2008)

Esses resultados destacam a importância de uma abordagem individualizada na prescrição de medicamentos, especialmente em pacientes jovens e idosos, levando em consideração fatores como histórico médico, condições de saúde subjacentes, interações medicamentosas e sensibilidade a determinados fármacos. Além disso, ressalta a necessidade de monitoramento cuidadoso e comunicação eficaz entre pacientes, cuidadores e profissionais de saúde para minimizar o risco de RAMs e garantir a segurança e eficácia dos tratamentos medicamentosos.

De acordo com Heberle e colaboradores (2018), as mulheres podem apresentar maior suscetibilidade a certas reações adversas devido a diferenças hormonais e fisiológicas em comparação aos homens. Ademais, a maneira como seu organismo metaboliza medicamentos e responde a eles também pode ser um fator; e a maior tendência em buscar cuidados de saúde pode levar a uma detecção e notificação mais precisa de RAMs entre as mulheres, resultando em taxas aparentemente mais altas.

Das reações adversas identificadas as mais comuns foram náuseas e vômitos, com 60% (12), e prurido com 35% (7) (Gráfico 4).

Gráfico 4: Distribuição da porcentagem das RAM identificadas



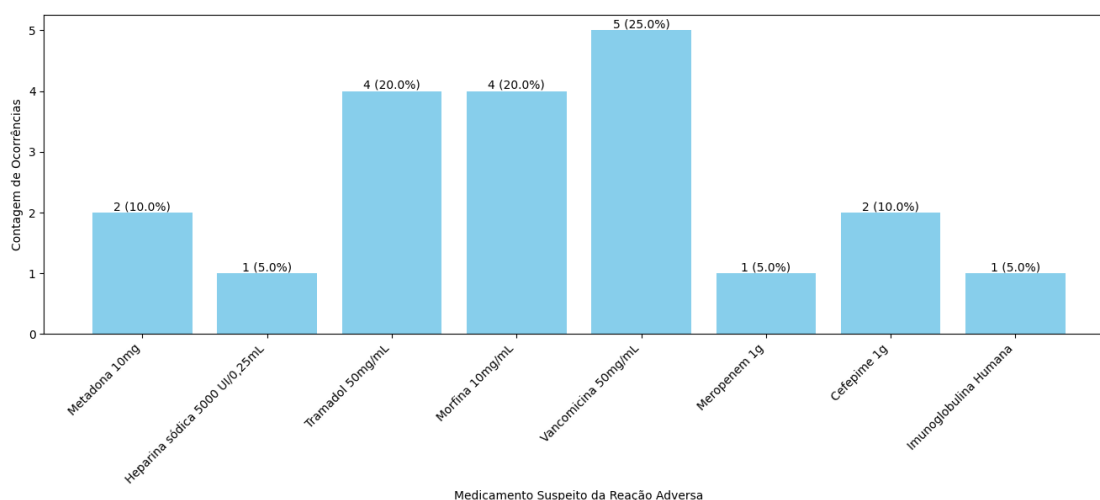
* **INR:** Relação Normalizada Internacional

Fonte: Dados do autor, 2024

Em um estudo feito por Salazar (2016), foi observado que a classe terapêutica que causou mais náuseas e vômitos foram os opioides, o que corrobora com os dados da presente pesquisa.

Os medicamentos suspeitos de causarem RAM que se sobressaíram foram vancomicina, tramadol e morfina, com um percentual de 25% (5), 20% (4) e 20% (4) respectivamente (Gráfico 5).

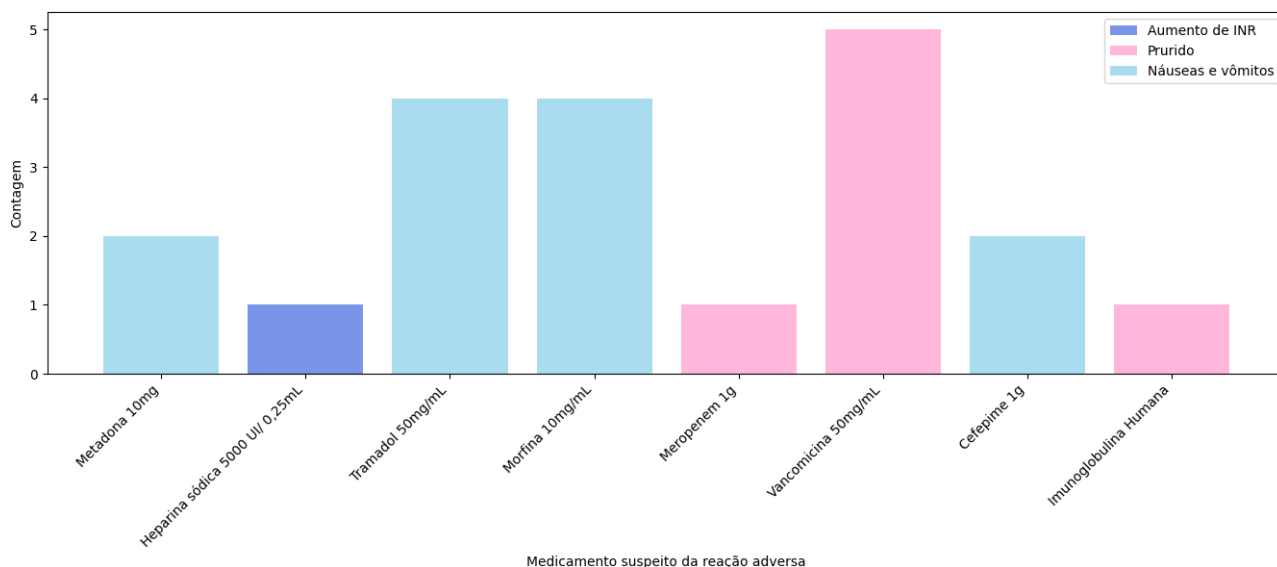
Gráfico 5: Distribuição dos medicamentos que causaram RAMs



Fonte: Dados do autor, 2024

Em outro estudo, feito por Silva e colaboradores (2022), observou-se que as classes de medicamentos mais comuns causadoras de RAM foram os antitrombóticos, seguido de antibacterianos para uso sistêmico e analgésicos opioides. Esses achados foram semelhantes aos dados obtidos até o momento, que verificaram a maior frequência de eventos relacionados ao uso de antimicrobianos e opioides (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Relação entre o medicamento suspeito de causar a reação adversa e a característica da reação adversa



Fonte: Dados do autor, 2024

O prurido é um efeito colateral potencialmente adverso associado ao uso da vancomicina, um antibiótico amplamente utilizado no tratamento de infecções bacterianas graves. Farmacologicamente, esse sintoma pode ser atribuído a várias causas. Em primeiro lugar, a vancomicina pode desencadear reações de hipersensibilidade ou alérgicas em alguns pacientes, levando à liberação de histamina e outros mediadores inflamatórios que ativam neurônios sensoriais na pele, resultando na sensação de prurido (Golan, 2017).

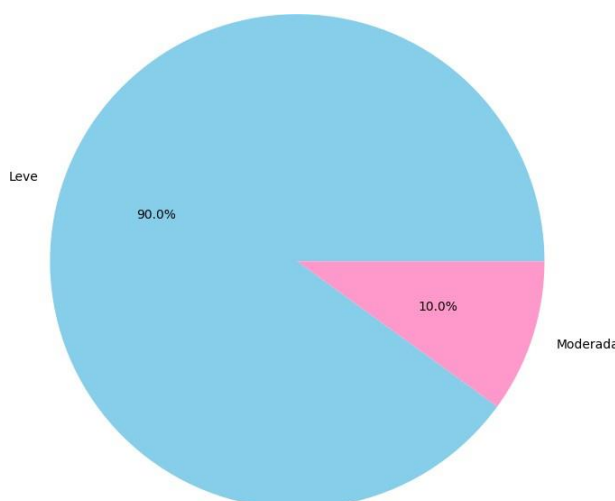
Além disso, a irritação direta da vancomicina nos tecidos, especialmente devido a administração por via intravenosa, pode contribuir para a ocorrência dessa reação adversa. Outros fatores farmacológicos, como interações com receptores cutâneos específicos ou efeitos no sistema nervoso central, também podem estar envolvidos. Portanto, ao administrar vancomicina, é crucial monitorar de perto os pacientes em busca de sinais de coceira e outras reações adversas, garantindo intervenções adequadas e ajustes no tratamento conforme necessário (Golan, 2017).

Os opioides são medicamentos que atuam no sistema nervoso central, aliviando a dor e produzindo efeitos sedativos. No entanto, eles também podem afetar a região do cérebro responsável pelo controle dos reflexos de náuseas e vômitos, levando a essas reações adversas. De acordo com Zhao e colaboradores (2022) cada pessoa pode ter uma resposta diferente aos medicamentos, incluindo os opioides. Algumas pessoas podem ser mais sensíveis a esses medicamentos e apresentar uma maior propensão a desenvolver náuseas e vômitos como reação adversa.

Em relação a classificação quanto a causalidade das RAMs, foi constatado que todas elas foram categorizadas como "Reação Provável", representando assim 100% das ocorrências. Isso sugere que, de acordo com a avaliação feita com o algoritmo de Naranjo, existe uma forte associação entre os medicamentos administrados e as reações adversas manifestadas.

Em relação a classificação de gravidade realizada segundo Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), a gravidade das RAMs detectadas, foram as reações leves com mais frequência (90%), seguidas das moderadas (10%). Não foram detectadas reações graves ou letais (Gráfico 7).

Gráfico 7: Gravidade das reações adversas a medicamentos



Fonte: Dados do autor, 2024

Indicando assim que a grande maioria das reações adversas foi de baixa gravidade e não apresentou riscos significativos à saúde dos pacientes, as reações moderadas indicam que algumas reações adversas exigiram uma intervenção ou acompanhamento mais atento, mas ainda não atingiram um nível de gravidade considerado grave.

Todas as 20 reações adversas a medicamentos identificadas foram prontamente notificadas por meio do Sistema VIGIHOSP da ANVISA, demonstrando a eficácia e importância dessa ferramenta na vigilância sanitária hospitalar. A totalidade das notificações ressalta o compromisso das instituições de saúde em monitorar e relatar eventos adversos, contribuindo para a segurança e qualidade no cuidado aos pacientes.

6 CONSIDERAÇÃO FINAIS

A lista de medicamentos rastreadores elaborada pela pesquisa resultou em sete medicamentos rastreadores, Naloxona 0,4mg/mL, Flumazenil 0,1mg/mL, Dexclorfeniramina 2mg, Prometazina 25mg/mL, Protamina 1%/5mL, Vitamina K 10mg/mL e Ondansetrona 4mg.

Em relação a análise das prescrições, das 754, vinte resultaram para investigação das RAMs e em todas foram identificadas reações adversas a medicamentos (RAMs), com uma distribuição maior no setor da Clínica Médica em relação à UTI Adulto.

A ondansetrona 4mg e a dexclorfeniramina 2mg foram os medicamentos rastreadores mais prescritos para o tratamento de reações adversas

Os pacientes envolvidos nas RAMs apresentaram uma média de idade de 46,5 anos, sendo a maioria mulheres. As RAMs mais comuns foram náuseas e vômitos e prurido. Os medicamentos suspeitos de causarem RAM que se destacaram foram vancomicina, tramadol e morfina.

Quanto à classificação da causalidade das RAMs, todas foram categorizadas como "Reação Provável" de acordo com o algoritmo de Naranjo. Em relação à gravidade, a maioria das RAMs foi classificada como leve, indicando que a maioria dos eventos não resultou em danos graves à saúde dos pacientes.

Todas as notificações foram registradas no Sistema VIGIHOSP, ferramenta fundamental na detecção e prevenção de problemas relacionados à segurança do paciente.

Em suma, o uso pelos farmacêuticos da metodologia *Trigger Tool* para identificar ativamente reações adversas a medicamentos mostrou-se eficaz na vigilância dos eventos em pacientes hospitalizados nas unidades analisadas. Os resultados deste estudo enfatizam a importância da monitorização ativa de medicamentos e a necessidade de estratégias eficazes de identificação e intervenção para garantir a segurança e a qualidade da assistência prestada aos pacientes. A abordagem multidisciplinar, envolvendo profissionais de saúde de diversas áreas, é fundamental para o acompanhamento adequado e a orientação

dos pacientes, visando minimizar os riscos de RAMs e promover melhores desfechos clínicos.

A notificação adequada de reações adversas a medicamentos (RAMs) desempenha um papel crucial na segurança e na qualidade da assistência prestada aos pacientes hospitalizados. Ela não apenas fornece informações essenciais para a compreensão e monitoramento dos eventos adversos, mas também permite a implementação de medidas corretivas e preventivas eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 4, de 12 de janeiro de 2009**. Dispõe sobre a notificação de eventos adversos a medicamentos. Brasília, DF: ANVISA, 2009.

AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 52, n. 4, p. 417-419, 1995

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/conceito_glossario. Acesso em: 20 de março de 2022.

ARAÚJO, P. M; BRAÚNA, C. C; SANTOS, V. R; SANTANA, L. C. L. R; AMORIM, M. S. R; COÊLHO, M. L; Avaliação dos resultados da metodologia de medicamentos gatilhos para busca de reações adversas. **Jornal de Ciências da Saúde - JCS HU/UFPI**. 2018

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 406, de 22 de julho de 2020**. Dispõe sobre os requisitos mínimos para o registro de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 23 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente** / Ministério da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Medicamentos**. Brasília: Ministério da Saúde, 1998

CAPUCHO, H. C. **Sistemas manuscrito e informatizado de notificação voluntária de incidentes em saúde como base para a cultura de segurança do paciente**. Tese

doutorado. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. 2012

COSTA, T. C. et al. Tragédia da talidomida: um marco na história da farmacovigilância. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 11, n. 1, p. 1-5, 2020

DITTRICH, A. T. M. et al. Analysis of Reporting Adverse Drug Reactions in Paediatric Patients in a University Hospital in the Netherlands. **Pediatric Drugs**, v. 22, n. 4, p. 425–432, 18 ago. 2020b.

EL SAGHIR, A. et al. Development and Implementation of an e-Trigger Tool for Adverse Drug Events in a Swiss University Hospital. **Drug, Healthcare and Patient Safety**, v. Volume 13, p. 251–263, dez. 2021.

EDWARDS, I. R, ARONSON, J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet**. 2000 Oct 7;356(9237):1255-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9. PMID: 11072960.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP):** Module IX – Signal Management. London: EMA, 2017.

GAVAZA, P. et al. Influence of attitudes on pharmacists' intention to report serious adverse drug events to the Food and Drug Administration. **The British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 1, p. 158-162, 2012.

GEER, M. I. et al. Frequency, types, severity, preventability and costs of Adverse Drug Reactions at a tertiary care hospital. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 81, p. 323–334, set. 2016.

GOHIL, J. et al. An evaluation of trigger tool method for adverse drug reaction monitoring at a tertiary care teaching hospital. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 54, n. 1, p. 19, 2022.

GOMES, F. S. et al. Vitamin K in neonatology: a review of the literature. **Jornal de Pediatria**, v. 93, n. 6, p. 464-472, 2017.

GOLAN, David E. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. ISBN 9788527723657.

GOMES, I.S.N; LEONEZ, L.G; ARAUJO, A.L.F. Uso da farmacovigilância como ferramenta para segurança do paciente em ambiente hospitalar. **Anais do 24º Simpósio de TCC do Centro Universitário ICESP**. 2022.

GRIFFIN, F. A., & RESAR, R. K. (2019). Global Trigger Tool do IHI para Medida de Eventos Adversos (Segunda Edição). **IHI White Paper**. Boston: Institute for Healthcare Improvement. Disponível em: <www.IHI.org>. Acesso em: 20 de março de 2022.

GRZYGORCZYK, S. et al. Trigger Tool na busca ativa de reações adversas a medicamentos em um hospital universitário. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 11, p. e95121143810, 31 out. 2023.

HEBERLE, C. R. et al. INFLUÊNCIA DO GÊNERO NOS EFEITOS ADVERSOS PROVOCADOS POR ANTINEOPLÁSICOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL DO SUL CATARINENSE. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, [S. l.], v. 47, n. 4, p. 93–103, 2018.

Disponível em:

<https://revista.acm.org.br/arquivos/article/view/411..> Acesso em: 14 maio. 2024.

HIRSH, J. et al. Vitamin K-dependent proteins in the blood clotting system and in regulation of vascular calcification. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 13, p. S208-S216, 2015.

LOBO, M. G. A. DE A. et al. Adverse drug reaction monitoring: support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 14, n. 1, p. 5, 8 dez. 2013.

MARSEAU, F. et al. The Trigger Tool Method for Routine Pharmacovigilance: A Retrospective Cohort Study of the Medical Records of Hospitalized Geriatric Patients. **Journal of Patient Safety**, v. 18, n. 2, p. e393–e400, mar. 2022.

MUNSHI, R.; BELHEKAR, M.; TAUR, S. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 46, n. 1, p. 117, 2014.

MURAYAMA, H. et al. Improving the assessment of adverse drug reactions using the Naranjo Algorithm in daily practice: The Japan Adverse Drug Events Study. **Pharmacology Research & Perspectives**, v. 6, n. 1, 3 fev. 2018.

NAGAI, K. L. et al. Uso de rastreadores para busca de reações adversas a medicamentos como motivo de admissão de idosos em pronto-socorro. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 11, p. 3997–4006, nov. 2018.

NARANJO, C. A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 30, n. 2, p. 239-245, 1981.

NATIONAL QUALITY FORUM. Serious Reportable Events in Health Care-2010 Update. Washington: **National Quality Forum**, 2010.

NERI, E. D. R. et al. Erros de prescrição de medicamentos em um hospital brasileiro. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 3, p. 306–14, 2011.

NOORDA, N. M. F. et al. Performance of a trigger tool for detecting adverse drug reactions in patients with polypharmacy acutely admitted to the geriatric ward. **European Geriatric Medicine**, v. 13, n. 4, p. 837–847, 30 maio 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Critérios para a notificação de eventos adversos a medicamentos**. Genebra, 1972.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Summary of the evidence on patient safety: implications. **World Health Organization**, [S.l.], 2002. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/77954>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. (2011). Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington, D.C.: OPAS. (**Rede PAHRF Documento Técnico Nº 5**).

PATEL, P. et al. Global Trigger Tool: Proficient Adverse Drug Reaction Autodetection Method in Critical Care Patient Units. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 24, n. 3, p. 172–178, 1 mar. 2020.

PONTE, C. M. et al. Medicamentos radiodiagnósticos: importância, classificação e principais aplicações clínicas. **Revista Portuguesa de Farmácia**, v. 71, n. 2, p. 67-73, 2021.

RAWAT, B. P. S. et al. Inferring ADR causality by predicting the Naranjo Score from Clinical Notes. AMIA. Annual Symposium proceedings. **AMIA Symposium**, v. 2020, p. 1041–1049, 2020.

SALAZAR, D. C. C. **Busca de reações adversas a medicamentos em pacientes internados em Clínica Médica usando rastreadores** [Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo]. 2016. doi:10.11606/D.6.2017.tde-10012017-095145.

SANTOS, A. P. D. et al. Prescrições médicas em unidade de terapia intensiva de hospital universitário. **Einstein, São Paulo**, v. 16, n. 3. 2018.

SANTOS, S. A. et al. Perfil das reações adversas a medicamentos notificadas em um Hospital Universitário. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v. 6, n. 3, p. 12-17, jul./set. 2015.

SHUKLA, A. et al. Agreement between WHO-UMC causality scale and the Naranjo algorithm for causality assessment of adverse drug reactions. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 10, n. 9, p. 3303, 2021.

SILVA, G. Z. A.; SATURNO, P. J. A segurança do paciente inserida na gestão da qualidade dos serviços de saúde. In: **ASSISTÊNCIA SEGURA: uma reflexão teórica aplicada à prática**. Brasília: ANVISA, 2013. p. 168.

SILVA, J. M. et al. Caracterização de pacientes internados em unidade de terapia intensiva: revisão integrativa. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 362-371, 2018.

SILVA, M. K. B; NEVES, A. N. S; VASCONCELOS, A. L; ALMEIDA, V. A; Aplicação da metodologia Trigger Tool para detecção de reações adversas a medicamentos em pacientes de unidade de terapia intensiva. **Research, Society and Development**, v. 11, n.8. 2022

SMYTH, R. L. et al. ADRIC: Adverse Drug Reactions In Children – a programme of research using mixed methods. **Programme Grants for Applied Research**, v. 2, n. 3, p. 1–184, jun. 2014.

SOUZA, A. C. A.; RIBEIRO, M. R. Farmacovigilância: conceitos e importância na prática clínica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 38, n. 2, p. 153-160, 2017

TANNENBAUM, C. et al. Sex and gender considerations in clinical trials. **Journal of Women's Health**, v. 26, n. 2, p. 147-152, 2017

VÉLEZ-DÍAZ-PALLARÉS, M.; DELGADO-SILVEIRA, E.; CARRETERO-ACCAME, M. E.; BERMEJO-VICEDO, T. Using Healthcare Failure Mode and Effect Analysis to reduce medication errors in the process of drug prescription, validation and dispensing in hospitalised patients. **BMJ Quality & Safety**, [S.l.], v. 22, n. 1, p. 42–52, jan. 2013. Disponível em: <https://qualitysafety.bmj.com/content/22/1/42>.

ZHAO, Rui et al. Efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade no metabolismo lipídico e na função mitocondrial em ratos com diabetes tipo 2. **Diabetes and Vascular Disease Research**, [S. l.], v. 19, n. 5, p. e12237, 2022. DOI: 10.1177/14791641221127264. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/14791641221127264>. Acesso em: 16 maio 2024.

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.

