



## Trigger Tools e eventos adversos a medicamentos em grande hospital geral em São Paulo/SP, Brasil

Carleide de Souza Barbosa Costa<sup>1</sup>, Marcia Eugenia del Llano Archondo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Geral Grajaú, São Paulo - SP, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Santo Amaro (UNISA) São Paulo - SP, Brasil.

### RESUMO

#### OBJETIVO

Identificar os principais eventos adversos a medicamentos (EAMs) e sua gravidade em pacientes de um Hospital Público Geral na cidade de São Paulo utilizando a metodologia de "Trigger tools" e avaliar o desempenho dos medicamentos gatilho.

#### MÉTODOS

Se trata de um estudo prospectivo em pacientes adultos hospitalizados nas unidades de Centro cirúrgico, Clínica Médica, Unidade de Terapia Intensiva, Emergência Adultos e Obstetrícia, durante um período de dois meses (maio a junho de 2021). Os dados clínicos foram revisados utilizando onze diferentes medicamentos gatilhos selecionados e adaptados à realidade do hospital a partir do "Global Trigger Tools" do "Institute of Healthcare". Somente foram utilizados medicamentos gatilho. A busca ativa foi realizada utilizando o sistema computadorizado do hospital e quando um medicamento gatilho era identificado na prescrição o farmacêutico analisava o prontuário do paciente.

#### RESULTADOS

Foram identificados 183 pacientes com prescrição de medicamentos gatilho e destes 14,7% apresentaram suspeita de Evento adverso a medicamento, sendo que 48% se encontravam na Clínica Médica. Os eventos adversos identificados foram: Prurido/rush cutâneo, intoxicação cumarínica/sangramento, anafilaxia, sedação excessiva e cefaléia. Destas 96,3% foram consideradas moderadas e 3,7% foram consideradas graves. Os medicamentos com maior incidência de EAMs foram morfina e varfarina. Os medicamentos gatilho com melhor desempenho foram protamina e flumazenil e com menor desempenho foi a loperamida e prometazina.

#### CONCLUSÕES

Medicamentos gatilho podem ser utilizados para identificar eventos adversos a medicamentos, seu uso pode melhorar a segurança do paciente.

#### DESCRITORES

Trigger tools, Medicamentos gatilho, Eventos adversos a medicamentos, Segurança do paciente.

#### Autor correspondente:

Carleide de Souza Barbosa Costa.

Farmacêutica no Programa de Residência Multiprofissional em Emergência Clínica e Traumatologia do Hospital Geral Grajaú, São Paulo - SP, Brasil. Rua José Flaviano Costa, 121. Jardim Icaraí, São Paulo - SP, Brasil.

Email: [carleide\\_souza@hotmail.com](mailto:carleide_souza@hotmail.com)

ORCID ID: 0000-0003-2657-3301

**Copyright:** This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

## INTRODUÇÃO

Os medicamentos são a principal abordagem terapêutica para a recuperação e manutenção das condições de saúde da população. O Brasil aprovou a Política Nacional de Medicamentos por meio da portaria 3916/1998. O objetivo é garantir a segurança, eficácia e qualidade dos produtos farmacêuticos, bem como promover o uso racional e o acesso da população a medicamentos essenciais<sup>1</sup>.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a farmacovigilância como a ciência e atividades relacionadas com a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos. O seu principal objetivo é garantir a segurança dos pacientes e a utilização racional dos medicamentos<sup>2</sup>.

O sistema de farmacovigilância é uma parte essencial das políticas de regulação de medicamentos e de farmacogovernança, que é entendida como as estruturas do governo, políticas públicas, regramentos, normas, e autoridade institucional gerida de forma tanto a promover os interesses da sociedade em relação à segurança dos doentes quanto à proteção contra eventos adversos de medicamentos (EAMs)<sup>3,4</sup>.

Os Eventos Adversos a Medicamentos (EAMs) são quaisquer tipo de lesão resultante do uso de terapia medicamentosa. Os eventos adversos a medicamentos podem ser de dois tipos: Erros de Medicação e Reações Adversas aos Medicamentos<sup>5</sup>.

As reações adversas aos medicamentos (RAMs) são qualquer efeito prejudicial ou indesejado que ocorra após a administração de doses de fármacos normalmente utilizados em humanos para profilaxia, diagnóstico, ou terapia de doenças para a modificação da função fisiológica. A reação adversa aos medicamentos é um dano diretamente causado pelo medicamento em doses normais, durante a sua utilização normal<sup>2</sup>.

Os erros de medicação (EM) são eventos adversos evitáveis que podem levar ao uso inapropriado de drogas ou danos para o paciente. Os erros relacionados a medicamentos ocorrem em todas as fases, prescrição, transcrição, distribuição, administração, adesão ou monitorização dos medicamentos<sup>2,6</sup>.

Há vários fatores que podem resultar em eventos adversos a medicamentos, erros de prescrição, ingestão incorreta da dose, dose perdida, via de administração não especificada, erro no tempo de administração e outros. Muitos eventos adversos de medicamentos importantes são inesperados, e nenhuma abordagem metodológica única pode identificar com sucesso o problema na sua totalidade. Os EAMs estão relacionados com incapacidades, morbidades e prolongamento na internação dos pacientes<sup>7,8</sup>.

O sistema atual de identificação de EAMs é de notificação voluntária. Neste sistema, os profissionais de saúde preenchem um formulário de notificação de eventos adversos de medicamentos fornecido pela autoridade reguladora nacional<sup>7,8</sup>. Este sistema não registra todas as reações adversas, principalmente devido a subnotificação de casos. Estima-se que este método detecta apenas um em cada vinte EAMs<sup>8</sup>.

As instituições de saúde têm dificuldades em identificar e monitorizar os EAMs, a notificação voluntária e as revisões dos gráficos não são eficientes. Assim, devido à baixa notificação, foram criadas outras estratégias para identificar, quantificar, e monitorizar os EAMs. Um destes métodos alternativos é a busca ativa de notificações. Neste sistema, os registros médicos são revisados e são realizadas entrevistas com pacientes e/ou prescritores, sendo amplamente utilizados em alguns programas que envolvem pacientes hospitalizados<sup>7</sup>.

Pesquisadores do *Institute of Healthcare Improvement* (IHI) desenvolveram um método de revisão retrospectiva de prontuários, através da utilização de *Trigger Tools*. Estes gatilhos podem ser testes laboratoriais, sinais ou sintomas apresentados ou medicamentos. Criaram uma lista básica

de desencadeadores chamada "*Global Trigger Tools*" com 53 itens divididos em seis categorias: módulo de cuidados, módulo cirúrgico, módulo de cuidados intensivos, módulo de medicação, módulo perinatal, e módulo de departamento de emergência. A presença de um gatilho pode significar a ocorrência de um evento adverso com medicamentos. Numa segunda fase, os registros são revisados para determinar se ocorreu ou não um evento adverso de medicamento. Hoje em dia, os medicamentos gatilho são amplamente utilizados na melhoria da qualidade e na farmacovigilância<sup>8,9,10</sup>.

O objetivo deste estudo foi identificar os principais eventos adversos de medicamentos (EAMs) e a sua gravidade utilizando medicamentos gatilho em pacientes de um grande Hospital Público em São Paulo, Brasil. A causalidade e o desempenho dos medicamentos gatilho foram também avaliados. A pesquisa ativa dos EAMs deve estar presente na prática clínica. A monitorização cuidadosa e responsável do uso de medicamentos tende a tornar-se eficaz nos cuidados ao paciente, a recuperação e especialmente a segurança.

## MÉTODOS

Este é um estudo prospectivo observacional realizado num grande Hospital Geral na região Sul de São Paulo - SP, Brasil. Foram incluídos no estudo pacientes internados no Centro Cirúrgico, Clínica Médica, Unidade de Cuidados Intensivos, Emergência e Obstetria, aos quais foi prescrito um medicamento gatilho durante o período de maio de 2021 a Junho de 2021.

Os procedimentos para coleta de dados prosseguiram após aprovação do comité de ética de investigação da Universidade Santo Amaro (CAAE 43329920.6.0000.0081), e no Hospital Geral do Grajaú comité de ética de investigação (4.682.027).

Foram selecionadas ferramentas de gatilho a partir das "*Global Trigger Tools*" *Institute of Healthcare Improvement*<sup>10</sup> e adaptadas à realidade do hospital. Apenas foram considerados gatilhos os medicamentos, resultando em onze *trigger tools*.

Foram utilizados os seguintes medicamentos gatilhos: anti-histamínicos e antialérgicos que poderiam indicar reações alérgicas relacionadas a drogas: desloratadina, dexclorfeniramina, difenidramina, hidroxizina, hidrocortisona e prometazina; fármacos que podem reverter a ação de outros fármacos como a fitomenadiona utilizada para reverter a ação dos anticoagulantes orais como a varfarina, naloxona utilizada para reverter a ação dos opiáceos, flumazenil utilizado para reverter a ação das benzodiazepinas, antidiarreicos como a loperamida que poderia indicar diarreia associada ao uso de medicamentos e protamina que reage ao uso de anticoagulantes<sup>11, 12</sup>.

A busca ativa através de medicamentos gatilho nas prescrições médicas foi realizada utilizando o sistema informatizado do Hospital e quando foi identificada a prescrição de um medicamento de gatilho, o farmacêutico analisou o registo médico do paciente para justificar a prescrição do medicamento gatilho. Quando a justificativa não foi encontrada, o possível evento adverso ao medicamento foi registado e a ocorrência de um evento adverso ao medicamento foi verificada.

Uma vez identificada a ocorrência do evento adverso do medicamento, este foi caracterizado, e classificado por gravidade utilizando a classificação da Organização Pan-Americana de Saúde<sup>14</sup>.

A causalidade foi avaliada utilizando a escala de Naranjo, que permite a identificação da relação causal entre os medicamentos e as reações adversas aos medicamentos<sup>12,13</sup>. O desempenho dos fármacos desencadeadores foi avaliado de acordo com a proposta de Giordani<sup>8</sup>.

## RESULTADOS

A pesquisa ativa resultou em 183 pacientes com prescrição

de medicamentos gatilho, principalmente pacientes entre os 60 e 75 anos, 61,2% do sexo masculino e 38,8% do sexo feminino. Destes registros 27 (14,75%) apresentaram eventos adversos a medicamentos, correspondentes a pacientes com menos de 50 anos, 70,37% do sexo feminino e 29,63% do sexo masculino. (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características dos pacientes incluídos no estudo que foram prescritos com um medicamento gatilho.

Características	Todos os pacientes receitados com uma ferramenta de gatilho (n = 183)	Pacientes sem evidência de EAMs (n = 156)	Pacientes com provas de EAMs (n = 27)
Idade (anos)			
18 - 50	66 (36.06%)	54 (34.62%)	12 (44.45%)
51 - 59	20 (10.93%)	17 (10.9%)	3 (11.12%)
60 - 75	68 (37.16%)	63 (40.38%)	5 (18.52%)
76 - 95	29 (15.85%)	22 (14.10%)	7 (25.93%)
Total	183 (100%)	156 (100%)	27 (100%)
Gênero			
Feminino	71 (38.80%)	52 (33.34%)	19 (70.37%)
Masculino	112 (61.20%)	104 (66.67%)	8 (29.63%)
Total	183	156	27

Os medicamentos gatilho mais prescritos foram a hidrocortisona (45,53%) e a prometazina (28,45%), e os menos prescritos foram a protamina e o flumazenil com apenas uma prescrição. Avaliando o desempenho, os melhores medicamentos gatilho foram a protamina e o flumazenil com rendimento relativo de 100% e a naloxona 62,5%. Os medicamentos gatilho com pior desempenho foram a loperamida (0%), a prometazina (7,5%), a difenidramina (10,2%) e a hidrocortisona (10,88%), tal como apresentado na Tabela 2.

**Tabela 2.** Medicamentos gatilho para pesquisa ativa. Frequência de prescrição e eventos adversos dos medicamentos.

Grupo	Trigger drug (medicamento gatilho)	Frequência da prescrição de medicamentos gatilho (n = 232)	Incidência de eventos adversos a medicamentos (n = 36)	Rendimento relativo de desempenho*
Antialérgico	Desloratadina	6 (2.59%)	3 (8.34%)	50.00%
	Dexclorfeniramina	4 (1.72%)	1 (2.78%)	23.80%
	Difenidramina	9 (3.88%)	1 (2.78%)	10.20%
	Hidroxizina	13 (5.6%)	4 (11.12%)	29.57%
	Hidrocortisona	101 (43,53%)	11 (30.56%)	10.88%
	Prometazina	66 (28.45%)	5 (13.89%)	7.50%
	Total	199 (85.76%)	25 (69.45%)	
Perturbações hemorrágicas	Phytomenadione	23 (9.91%)	7 (19.45%)	30.40%
	Protamina	1 (0.43%)	1 (2.78%)	100.00%
	Total	24 (10.34%)	8 (22.23%)	
Antidiarreico	Loperamida	5 (2.16%)	0 (0%)	0.00%
Antagonista de opiáceos	Naloxone	3 (1.30%)	2 (5.56%)	62.50%
	Flumazenil	1 (0.43%)	1 (2.78%)	100.00%
Antagonista das benzodiazepinas				

\* Desempenho das ferramentas de gatilho calculado como rendimento relativo.

A unidade de internação com mais eventos adversos identificados foi a clínica médica com 48,15% de ADE, Centro Cirúrgico apresentou 22,22%, Obstetrícia 18,52%, Emergência, 7,41% e Unidade de Cuidados Intensivos 3,7% (Tabela 3).

**Tabela 3.** Frequência de eventos adversos de medicamentos identificados usando medicamentos gatilho em unidades de internação.

Unidade de internação	Pacientes com eventos adversos a medicamentos (n = 27)
Clínica Médica	13 (48.15%)
Centro cirúrgico	06 (22.22%)
Obstétrico	05 (18.52%)
Emergência	02 (7.41%)
Unidade de cuidados intensivos	01 (3.70%)
TOTAL	27

Os eventos adversos a medicamentos identificados neste

estudo foram pruridos/ erupções cutâneas (37,4%), intoxicação cumarínica/sangramentos (29,63%), sedação excessiva (14,81%), dor de cabeça (11,11%) e anafilaxia (7,41%). Quanto à severidade, 96,3% (26) foram considerados moderados e 3,7% (1) foram considerados graves (Tabela 4).

Os medicamentos identificados como a causa provável destas reações adversas nos 27 pacientes foram Morfina (40,74%), Varfarina (18,52%), Ceftriaxona (11,12%), Fentanil (7,41%), Heparina não fracionada (3,70%), Amiodarona 3,70%, Rivaroxabana 3,70%, Enoxaparina 3,70%, Clonazepam (3,70%) e Losartana (3,70%) (Tabela 4).

A escala de Naranjo indica a probabilidade de um evento adverso a medicamentos. A aplicação desta escala principal dos EAMs era provável (59,26%) e 40,74% era definitiva, tal como apresentado na Table 4. Não se registaram reações classificadas como possíveis ou duvidosas.

**Tabela 4.** Características de 27 eventos adversos a medicamentos, identificados utilizando medicamento gatilho.

Características	Evento adverso a drogas (%)
Eventos adversos a medicamentos identificados	(%)
prurido/ erupção cutânea	37.4%
intoxicação cumarínica/sangramento	29.63%
sedação excessiva	14.81%
enxaqueca	11.11%
anafilaxia	7.41%
Medicamentos causadores dos EAMs	
Morfina	40.74%
Varfarina	18.52%
Ceftriaxona	11.12%
Fentanil	7.41%
Heparina não fracionada	3.70%
Amiodarona	3.70%
Rivaroxabana	3.70%
Enoxaparina	3.70%
Clonazepam	3.70%
Losartana	3.70%
Escala Naranjo de causalidade	
Definitivo	40.74%
Provável	59.26%
Possível	0%
Duvidoso	0%
Severidade	
Severo	3.70%
Moderado	96.3%
Suave	0%

## DISCUSSÃO

A utilização de medicamentos gatilho identificou 27 pacientes que apresentaram eventos adversos a medicamentos correspondentes a 14,75% dos pacientes com prescrição aos medicamentos de gatilho. A maioria destes pacientes eram mulheres com menos de 50 anos de idade, como se pode verificar na Tabela 1. Este perfil com mais EAMs no sexo feminino coincide com outros estudos<sup>8,15,16</sup>. O estudo de Varallo<sup>17</sup>, contudo, apresentou mais homens com EAMS (55,9%). Alguns autores afirmam que os idosos são mais vulneráveis a eventos adversos. Salazar<sup>11</sup>, entretanto, estabelece que a maior vulnerabilidade poderia estar relacionada com a quantidade de medicamentos no tratamento e não com a idade.

Uma prescrição de medicamentos gatilho não significa necessariamente a presença de um evento adverso aos medicamentos<sup>9,12</sup>. Neste estudo, o medicamento gatilho mais prescrito foi a Hidrocortisona com 45,53% do total de prescrições aos medicamentos gatilho, se considerarmos todos os 27 EAMs, foi responsável por 30,56% dos EAMs, mas se considerarmos o desempenho, foi de apenas 10,89% de rendimento relativo. A pro-metazina correspondia a 28,45% do total de prescrições com um desempenho de 7,57% de rendimento relativo e a fitomenadiona estava presente em apenas 9,91% do total das prescrições, mas apresentava um desempenho de 30,43% de rendimento relativo (Tabela 2). A investigação no grande hospital do Rio de Janeiro<sup>19</sup> apresentou resultados semelhantes.

Como podemos ver na Tabela 2, a fitomenadiona foi menos prescrita que a hidrocortisona, mas teve um melhor desempenho, este medicamento foi prescrito a 23 pacientes resultando na identificação de 7 EAMs (30,43% de rendimento relativo). Medicamentos como protamina e flumazenil foram prescritos apenas uma vez, e esta única prescrição estava relacionada a um evento adverso do medicamento com desempenho de 100% de rendimento relativo. O baixo desempenho da hidrocortisona e da prometazina como medicamento gatilho poderia ser explicado porque são utilizados no hospital para outros fins, como o tratamento do choque e da agitação, respectivamente. Medicamentos gatilho como protamina (distúrbios hemorrágicos), e flumazenil (antagonista das benzodiazepinas) são utilizados principalmente como antídoto que aumenta o seu desempenho como medicamento gatilho.

O maior número de eventos adversos com fármacos foi na Clínica Médica (48,15%) e a Unidade de Cuidados Intensivos teve a menor incidência com apenas um evento adverso aos fármacos (3,70%). A investigação de Salazar resultou em 37,9% de EAMs em Clínica Médica. Francisconi et.al.<sup>15</sup> realizaram um estudo no hospital do Paraná que resultou em 48% dos eventos adversos com medicamentos na Unidade de Cuidados Intensivos e 6% na emergência. Esta discrepância nos resultados pode ser explicada pelo fato de os pacientes da Clínica Médica permanecerem por mais tempo no hospital se comparados com a Unidade de Cuidados Intensivos<sup>11</sup>.

A gravidade dos eventos adversos aos medicamentos não é fácil de comparar devido às diferentes realidades, diferentes unidades hospitalares. No trabalho de Salazar<sup>11</sup> a maioria das reações foram classificadas como moderadas (89,1%), num hospital de Helsínquia<sup>16</sup> 83,1% foram graves. Neste estudo, a maioria dos EAMs foram classificados como moderados (96,3%).

Os eventos adversos de drogas mais frequentes foram prurido cutâneo/rush (37,04%) e hemorragia (29,63%), resultados semelhantes foram obtidos num hospital universitário na Jordânia<sup>21</sup>. O prurido cutâneo é uma reação adversa moderada aos medicamentos, mas apesar da sua gravidade, afetam a qualidade de vida e a segurança do paciente. O algoritmo Naranjo classificou 59,26% dos EAMs como prováveis.

Finalmente, nenhuma notificação espontânea foi informada para qualquer profissional de saúde no hospital para a farmacovigilância. Toda a notificação foi realizada por meio desta busca ativa.

## CONCLUSÃO

A realização de busca ativa usando medicamentos gatilho permitiu identificar eventos adversos a medicamentos, a sua incidência e gravidade. Foram avaliadas os medicamentos suspeitos responsáveis pelos EAM e o desempenho dos medicamentos gatilho. Flumazenil e Protamina foram os medicamentos de gatilho com melhor desempenho já a Loperamida teve o pior desempenho, seguida de Promethazina. O prurido cutâneo/rush e sangramento foram os eventos adversos a medicamento com maior incidência. Os medicamentos gatilho podem ser utilizadas para identificar reações adversas aos medicamentos. A sua utilização em hospitais melhora a segurança dos pacientes aos medicamentos.

## REFERÊNCIAS

1. Francelino EV, Monteiro MP, Oliveira dos Santos T; Araujo SR; Araujo Silva MC; Arrais PSD. Ações de Farmacovigilância no Nordeste do Brasil: uma análise de 10 anos de trabalho em prol da segurança no uso dos medicamentos. Rev. Bras. Pesq. Saúde, Vitória. [Internet] 2017, out-dez [Cited 2020 nov 6] 19(4):117-125. Available from: <<https://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/19811/13232>.
2. Pezato TPJ, Cesaretti MLR. Farmacovigilância hospitalar: importância do treinamento de profissionais na potencialização de suas ações. Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba. [Internet] 2015, set. [Cited 2020 nov 6] 17(3):135-9. Available from: <https://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/view/23518>
3. Maigetter K, Pollock AM, Kadam A, Ward K, Weiss MG. Pharmacovigilance in India, Uganda, and South Africa with reference to WHO's minimum requirements. Int J Health Policy Manag. [Internet] 2015 [Cited 2020 nov 5] 4(5):295-305. DOI: <https://dx.doi.org/10.15171/ijhpm.2015.55>
4. Moscou K, Kohler JC, MaGahan A. Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. J Pharm Policy Pract. [Internet] 2016 [Cited 2020 nov 8] 9(3):2-15 DOI: <https://doi.org/10.1186/s40545-016-0053-y>
5. Patient Safety Network Medication errors and adverse drug events [Internet]: Agency for Healthcare Research and Quality. USA. [cited 2018 set 15]. Available from: <https://psnet.ahrq.gov/primers/primer/23/Medication-Errors-and-Adverse-Drug-Events>
6. Centro de Vigilância Sanitária: Vigilância pós comercialização [Internet] Secretaria de saúde do Estado de São Paulo: Coordenadoria de Controle de doenças. Brazil [Cited 2021 feb] Available from: [http://www.cvs.saude.sp.gov.br/faq.asp?te\\_codigo=22](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/faq.asp?te_codigo=22)
7. Gatti de Menezes F, Nascimento JW, Monitoramento de eventos adversos em ambiente hospitalar: relato de farmacovigilância, São Paulo. ConScientiae Saude [Internet]. 2010 [Cited 2020 out 5] 9(4): 582-587. DOI: <https://doi.org/10.5585/conssaude.v9i4.2220>
8. Giordani F, Rozenfeld S, Oliveira DFM, da SilvaVersa GLG, Terencio JS, Caldeira LF, Andrade, LCG. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. Rev. bras. epidemiol. [Internet]. 2012 Sep [cited 2020 Oct 17] 15(3): 455-467. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2012000300002>.
9. Varallo, FR. Implantação de um serviço de farmacovigilância hospitalar e comparação dos algoritmos para análise de reação adversa a medicamento. 2014. 170 f. [Doutoral thesis] [São Paulo] Universidade Estadual Paulista. 2015. [Acesso em 05/10/2020]. Available from: <<http://hdl.handle.net/11449/110807>>
10. IHI Global Trigger Toll for Measuring Adverse Events. [Internet] Institute for Healthcare Improvement. Massachusetts, USA. Disponível em: <http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/IntrotoTriggerToolsforIdentifyingAEs.aspx>
11. antigo 17. Salazar, DCC. Busca de reações adversas a medicamentos em pacientes internados em Clínica Médica usando rastreadores [dissertation] [São Paulo]: Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. 2016 [Cited 2021 nov 25]. DOI: 0.11606/D.6.2017.tde-10012017-095145
12. ZHANG W, WANG N. Global Trigger Tool for Monitoring Adverse Drug Events in Elderly Patients[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance [Internet] 2021 [Cited 2022 jan 4] 18(1): 56-63. DOI:
13. Murayama, H, Sakuma, M, Takahashi, Y, Morimoto, T. Improving the assessment of adverse drug reactions using the Naranjo Algorithm in daily practice: The Japan Adverse Drug Events Study, Pharmacol Res Perspect. [Internet] 2018 [Cited 2021 dez 15] 6(1) e00373. <https://doi.org/10.1002/prp2.373>
14. Roque KE, Melo EC, Adjustment of evaluation criteria of adverse drug events for use in a public hospital in the State of Rio de Janeiro. Ver Bras Epidemiol. 2010, 13:607-619.
15. Francisconi, A. F. L.; Bordignon, J.; Linartevichi, V. F. Uti-

- lização do método Trigger Tool para identificação de reações adversas a medicamentos em hospital privado de Cascavel - PR. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 13, p. e392101321367, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i13.21367. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21367>. Acesso em: 24 nov. 2021.
16. Kauppila, M., Backman, J.T., Niemi, M. et al. Incidence, preventability, and causality of adverse drug reactions at a university hospital emergency department. *Eur J Clin Pharmacol* 77, 643-650 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03043-3>
17. Varallo FR, Dagli-Hernandez C, Pagotto C, de Nadai TR, Herdeiro MT, de Carvalho Mastroianni P. Confounding Variables and the Performance of Triggers in Detecting Unreported Adverse Drug Reactions. *Clin Ther*. 2017 Apr;39(4):686-696. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.11.005. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27913030.
18. Carneiro Capucho, E., Farmacovigilância Hospitalar: Processos investigativos em farmacovigilância. *Pharmacia Brasileira*. Set. Out. 2008. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/site/public/temp/4f7baaa626c3a.pdf>
19. Agrizzi AL., Pereira LC., Figueira PHM. Metodologia de busca ativa para detecção de reações adversas a medicamentos em pacientes oncológicos. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude* [internet]. 2019 [citado 24° de novembro de 2021]; 4 (1). Disponível em: <https://www.rbfns.org.br/sbrafh/article/view/149>
20. Adedapo, Aduragbenro DA ., Adedeji, Waheed A., Adedapo, Ifetoluwanimi A., Adedapo, Kayode S. Cohort study on adverse drug reactions in adults admitted to the medical wards of a tertiary hospital in Nigeria: Prevalence, incidence, risk factors and fatality. *British journal of Clinical Pharmacology*/volume 87, Issue4 / p. 1878-1889; (2020). <https://doi.org/10.1111/bcp.14577>
21. Albou, M, Alzubiedi S, Alzobi H, Samhadanah NA, Alsarairah Y, Alrawashdeh AA, et al. Adverse drug reactions in a teaching hospital in Jordan. *Int. J. Clin. Pharm.* [Internet] 2015, 37: 1188-1193. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0185-1>