

CENTRO UNIVERSITÁRIO ASSIS GURGACZ

ANA FLÁVIA LINO FRANCISCONI

**FARMACOVIGILÂNCIA: A UTILIZAÇÃO DO MÉTODO TRIGGER TOOL PARA
IDENTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM UM
HOSPITAL PRIVADO DE CASCAVEL- PR**

**CASCAVEL
2021**

CENTRO UNIVERSITÁRIO ASSIS GURGACZ

ANA FLÁVIA LINO FRANCISCONI

Relatório de projeto de pesquisa
apresentado ao COOPEX.

CASCADEL
2021

RESUMO

Introdução: A farmacovigilância é uma das responsabilidades do farmacêutico clínico, a implantação do método de identificação de gatilhos é uma maneira de evitar riscos à saúde do paciente e custos desnecessários ao sistema. **Objetivo:** Analisar a eficiência da farmacovigilância por meio método trigger tools implantado em um hospital privado de Cascavel e as principais reações adversas a medicamentos que ocorreram. **Metodologia:** Um estudo transversal retrospectivo, com coleta de dados por meio de relatórios manuais e também gerados pelo programa Tazy. **Resultados:** Foram identificadas 39 reações adversas a medicamentos, no qual a população estudada fora classificada como adultos com idade média 50,7 anos, com predominância do sexo feminino. O principal gatilho identificado foi o Metronidazol (16), seguido de prometazina (13) e hidrocortisona (10). **Conclusão:** O uso dos rastreadores se mostrou útil para a investigação, notificação e registro nos prontuários dos pacientes, ficando acessível para consultas e possíveis internamentos posteriores. Embora não possibilite a identificação da causa das reações adversas por conta da alta complexibilidade da farmacoterapia dos pacientes estudados.

Palavras-chave: Farmacovigilância. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Segurança do paciente.

1. INTRODUÇÃO

Devido a ampla farmacoterapia pacientes internados apresentam risco elevado para reações adversas a medicamentos (RAM). Neste contexto, é vista a importância de cuidados realizados por uma equipe multiprofissional que esteja preparada para identificar sinais e sintomas que sejam indicativos de efeitos adversos a medicamentos, a fim de reduzir possíveis danos ao paciente (OPAS, 2002).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define reação adversa a medicamento (RAM), como qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas.

Desta forma, além do risco aumentado em pacientes já hospitalizados, as RAM's demonstram também uma alta na demanda de serviços de saúde e consequentemente gastos adicionais. Para reduzir tais problemas deve-se tomar conhecimento da real incidência e classificá-las a fim de garantir mais segurança ao paciente e reduzir custo ao sistema (SOUZA *et al.*, 2018).

Neste contexto vê-se a importância do profissional farmacêutico clínico e a implementação da farmacovigilância, a qual tem como principal objetivo a promoção do uso racional de medicamentos a fim de obter aproveitamento máximo terapêutico e evitar efeitos indesejáveis. (CFF, 2013).

Para aumentar a eficiência do processo de avaliação de causa e padronizar os eventos adversos diversos métodos tem sido desenvolvidos. Os algoritmos são métodos sistemáticos em forma de questionários onde são considerados alguns critérios para avaliação das RAMs (FILHO, 2014).

No hospital em estudo, o algoritmo utilizado é o de Liverpool ADR causality tool – Liverpool, o qual é composto por perguntas com respostas sim e não, em forma de um fluxograma, que leva a decisão se a RAM é definida, provável, possível ou improvável (SOUZA, 2016).

Visto isso, diversos programas para detecção e identificação de reações adversas foram criados por organizações de saúde, dentre eles, o método Trigger tools. Esse método consiste na busca retrospectiva nos prontuários dos pacientes,

utilizando de dados considerados “gatilhos” para reações adversas (ARAUJO *et al.*, 2018).

O presente trabalho, teve como principal objetivo demonstrar a utilização do método trigger tools adaptado a realidade do hospital, a fim de verificar as principais reações adversas que ocorreram, suas frequências, perfis e o desfecho clínico dos pacientes.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Analisar as principais reações adversas que ocorreram no hospital e suas recorrências.

2.1.2 Objetivos Específicos

- Verificar principais reações adversas a medicamentos;
- Observar os principais medicamentos gatilhos que aparecem;
- Analisar as causas de utilização dos medicamentos;
- Avaliar o desfecho clínico;

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 FARMÁCIA CLÍNICA

Podemos definir a farmácia clínica como toda atividade executada pelo farmacêutico voltada diretamente ao paciente por meio de contato direto com este ou por meio da orientação a outros profissionais clínicos (BISSON, 2016).

A farmácia clínica tem como principal objetivo a promoção do uso racional de medicamentos a fim de obter aproveitamento máximo terapêutico e evitar efeitos indesejáveis, aplicados por meio da atenção farmacêutica (CFF, 2013).

Compete ao farmacêutico clínico avaliar informações referentes a medicamentos e bem estar do paciente, planejar ações, executa-las e registrar adequadamente as atividades de forma que toda equipe profissional tenha acesso (LIMA *et al.*, 2017).

A análise e revisão de prescrição realizada pelo farmacêutico clínico auxiliam na identificação de problemas relacionados a medicamentos, dessa maneira, colaborando para prevenção de tais ocorrências e assim evitando futuras reações adversas (CRUZ et al., 2019).

A atenção farmacêutica trata-se de uma prática a qual o profissional busca a promoção, proteção e recuperação da saúde do paciente através de farmacoterapia racional visando uma melhor qualidade de vida aos mesmos (OPAS, 2002).

Dentro desse contexto o farmacêutico clínico busca através de seu conhecimento técnico e científico aperfeiçoar a farmacoterapia em relação a melhor opção de tratamento, na dose correta e pelo tempo necessário juntamente com a equipe multiprofissional. Proporcionando ao paciente a possibilidade de melhorar a segurança com medicamentos no cuidado efetivo e implementar o uso racional de medicamentos (CORREIA et al., 2017).

3.2 FARMACOVIGILÂNCIA

A farmacovigilância é definida pela Organização Mundial de Saúde como “a ciência e as atividades relacionadas com detecção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou qualquer outro possível problema relacionado a medicamentos”. São questões de importância para farmacovigilância: reações adversas a medicamentos, eventos adversos causados por desvio de qualidade de medicamentos, inefetividade terapêutica, erros de medicação, uso de medicação sem indicação comprovada no registro, intoxicação, uso abusivo e interações.

O objetivo da farmacovigilância é obter informações a respeito de eventos adversos causados pelos medicamentos, e analisar cuidadosamente sua causalidade em relação ao fármaco administrado, com posterior notificação das informações, incluindo incidência e gravidade das reações observadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

É visto a necessidade da utilização de medicamentos para aumentar a expectativa de vida, erradicar doenças e trazer benefícios sociais e econômicos. Porém sua utilização não é livre de riscos, sendo capaz de provocar reações adversas e assim aumentar custos e riscos na atenção ao paciente. Mesmo com os testes pré-

clínicos e clínicos a segurança e a eficácia dos medicamentos podem alterar à medida que a população é exposta a eles (BARSÍ e BORJA, 2018).

Esse dualismo, demonstra a importância da monitoração contínua dos fármacos, mesmo após a comercialização, através da farmacovigilância como serviço fundamental à regulação sanitária em qualquer país. Com o objetivo de proteger a população e contribuir assim com a saúde pública (ANVISA, 2007).

Segundo a RDC nº 406 de 22 de julho de 2020, as notificações consistem em informar a ocorrência de evento adverso de medicamento para os detentores de registro de medicamento, autoridades sanitárias ou outras organizações.

As notificações de reações adversas a medicamentos são instrumentos regulatórios importantes para alimentar o sistema de farmacovigilância em um país. Quanto mais preciso for o sistema nacional de farmacovigilância e de notificações de RAMs, mais provável será que decisões regulatórias sejam tomadas pelos órgãos competentes referentes a certificação de Boas Práticas de Fabricação de Produtos (BPF), publicação de alertas, retirada de produtos do mercado e inspeções em empresas, assim como procedimentos do setor regulador para redução de risco sanitário nas investigações de agravos (ROMEY *et al.*, 2009).

Para notificação espontânea de suspeitas de reações adversas a medicamentos foi implantado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2008 um sistema de notificação eletrônica denominado NOTIVISA, que tem como objetivo agregar notificações, gerar sinais, alertas e hipóteses sobre a segurança de medicamentos (MOTA *et al.*, 2019).

O Vigimed também é um sistema eletrônico criado pela ANVISA em 2018, com a finalidade de dispor a população em geral e profissionais de saúde relatarem eventos adversos relacionado a medicamentos e vacinas sem a necessidade de cadastro prévio (ANVISA, 2019).

3.3 MÉTODO TRIGGER TOOLS

O método Global Trigger Tool (GTT) foi criado pelo Institute for healthcare improvement (IHI), com o objetivo de identificar eventos adversos relacionados a medicamentos em âmbito hospitalar, cuja sua implantação possui critérios claros:

indivíduos maiores de 18 anos e tempo de permanência hospitalar maior que 24 horas em regime de internação. Seu contexto é baseado na revisão manual retrospectiva nos prontuários dos pacientes através de duas etapas decorrentes, sendo elas, busca e identificação de gatilhos e, em seguida, análise e confirmação do possível evento adverso (GRIFFIN e RESAR, 2009).

Nessa metodologia a presença de gatilhos tratam-se de indicativos ou evidências registradas em prontuário que apontam a possibilidade de que tenha ocorrido algum evento adverso durante o tratamento do paciente, eventos como a prescrição de drogas específicas, exames com valores anormais, suspensões abruptas de medicamentos, são utilizados como gatilhos para a pesquisa dos prontuários, se um gatilho for identificado em um registro, indica apenas a presença de um gatilho, não necessariamente um evento adverso. O revisor deve investigar os detalhes para determinar se um evento adverso realmente ocorreu (ARAUJO *et al.*, 2019).

O método consiste em duas etapas, sendo a triagem inicial totalmente eletrônica, onde cada vez que um evento desencadeador, ou seja, uma droga secundária a uma reação adversa, é encontrado no prontuário do paciente esse evento é contado e referenciado. Só então o farmacêutico clínico partirá para segunda etapa que é a determinação da natureza do uso da droga gatilho e confirmação da existência ou não de reação adversa a medicamento (ROZICH *et al.*, 2003).

O GTT possui seis módulos, sendo eles: Cuidados, medicamentos, cirúrgico, terapia intensiva, perinatal e emergência. Sendo exigência os prontuários serem revisados nos módulos cuidados e medicamentos e caso necessário usa-se os outros (MORAES, 2018).

No prontuário deverá ser avaliado dados como: resumo de alta, registro de administração de medicamentos, resultados do laboratório, pedidos de prescritor, registro cirúrgico (relatório cirúrgico e registro da anestesia, se aplicável), notas de enfermagem e notas de progresso do médico (ROZICH *et al.*, 2003).

3.4 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Os medicamentos são essenciais para o tratamento efetivo e a prevenção de diversas doenças. Para que a farmacoterapia seja bem sucedida e esboce resultados esperados, é fundamental que o medicamento seja utilizado para a condição clínica

apropriada, prescrito na forma farmacêutica adequada e que possuam doses e período de duração do tratamento necessários (ROCHA, 2014).

Entretanto, mesmo utilizado de forma racional, podem ocorrer alguns eventos indesejáveis no decorrer do tratamento, sendo denominado reações adversas a medicamentos (RAM), essas, podem ser definidos como respostas aos medicamentos que são prejudiciais, não intencionais e que ocorrem em doses normalmente utilizadas em humanos para prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças (ESCH et al., 1971).

As reações adversas a medicamentos podem ser classificadas em seis tipos, seguindo parâmetros da sua origem e principais características. São elas, a do tipo A, relacionada ao efeito farmacológico conhecido e a dose comum do fármaco. A do tipo B, está relacionada a reações imunológicas ou de idiosincrasia. A do tipo C, vinculado ao uso crônico e o efeito cumulativo do fármaco. Do tipo D, quando surge após um tempo de uso do fármaco. Do tipo E, ocorre após a suspensão do fármaco, por abstinência. E por fim, a do tipo F, a qual trata-se da falha da terapia, seja ela pela dosagem ou por interação medicamentosa (AIZENSTEIN e TOMASSI, 2011).

Em casos de pacientes hospitalizados essas reações tendem a surgir com maior frequência já que os mesmos possuem uma farmacoterapia extensa e complexa. Para detectar reações adversas a medicamentos e evitar problemas relacionados a medicamentos (PRM), muitos hospitais têm adotado os Serviços de Farmácia Clínica. Destacando assim a importância da farmacovigilância, onde de acordo com a Portaria nº1.660, de 22 de julho de 2009 em tais pacientes, todas as RAM's devem ser notificadas através dos sistemas de notificações e investigações implantado pela ANVISA.

Diante do exposto, é possível que o farmacêutico clínico faça a implantação da farmacovigilância no âmbito hospitalar a fim de prever possíveis problemas relacionados a medicamentos (PRM's) e dessa forma evitar reações adversas, aumento do tempo de internamento, bem como seus custos elevados (BISSON, 2016).

4. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, com coleta de dados retrospectivo. Realizado em um hospital privado de médio porte, localizado no município de Cascavel -Pr e aprovado pelo comitê de ética sob CAAE nº 47206721.3.0000.5219. Onde foram estudados pacientes com idade igual e superior a 18 anos. O período de estudo foi de janeiro a julho de 2021.

As identificações das reações adversas foram realizadas a partir de uma busca ativa, através de uma lista de medicamentos gatilhos (tabela 1), pré estipulada pela própria farmácia clínica do hospital e adaptado de Carvalho et al., 2017.

Tabela 1 – Medicamentos Gatilho

Medicamento	Suspeita de RAM ou Motivo do Uso
Naloxona (Narcan®)	Sedação causada por opioides
Flumazenil (Lanexat®)	Sedação causada por benzodiazepínicos
Metronidazol VO (Flagyl®)	Diarreia causada pelo uso de Antibióticos
Anti-histamínicos: Dexclorfeniramina (Polaramine®), Dexclorfeniramina + Betametasona (Celestamine®), Fexofenadina (Allegra®), Hidroxizina (Hixizine®), Prometazina (Fenergan®), Corticoides: Hidrocortisona (Solu-cortef®)	Potenciais indicadores de reação alérgica

Fonte: Adaptado de Carvalho, D. C. M. F. et al. 2017.

Semanalmente, eram emitidos os relatórios de uso dos medicamentos gatilhos através do sistema Tazy e realizado a busca de sinais e sintomas que sugerissem uma possível RAM.

Sempre que foi identificado o uso de metronidazol administrado por via oral era também investigado se houve a solicitação de exames laboratoriais para pesquisa de *Clostridium difficile* ou suas toxinas e também se o paciente estava fazendo uso de dietas ou medicamentos via sondas enterais que podem ser causadores de diarreia assim como o uso de alguns antimicrobianos (ALMEIDA e GENARO, 2019).

Em seguida, por meio do prontuário eletrônico, cada caso foi analisado e os considerados suspeitos foram definidos como possíveis RAMs e avaliado por meio da ferramenta de Liverpool sua possível causalidade (GALLAGHER et al., 2011).

Após a identificação da possível causa, os dados foram tabelados e posteriormente realizada notificação ao núcleo de segurança do paciente, de maneira que tal reação fosse inclusa no prontuário do paciente a fim de evitar recorrência.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A população estudada foi classificada como adultos, com idade média de 50,7 anos (idade mínima de 18 e máxima de 87) demonstrado na tabela 2. Já em relação ao gênero, pode-se observar superioridade do gênero feminino (tabela 3).

Alguns estudos apontam prevalência de reações adversas em mulheres pelo fato de possuírem diferenças em aspectos fisiológicos e hormonais que interferem na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos (NAGAI et al., 2018).

Ao final do estudo, do mês de janeiro até julho de 2021, foram identificadas 39 reações adversas a medicamentos, sendo que 19 destes pacientes encontravam-se internados em unidades de terapia intensiva (UTI), 09 em alas clínicas, 05 em alas cirúrgicas, 04 no centro cirúrgico e 02 no pronto atendimento. O período de internamento em UTI 31,6 dias; na Ala clínica 19,2; na Ala cirúrgica 3,4 e os pacientes que tiveram reações adversas no centro cirúrgico a média de internação após a cirurgia foi de 3 dias. Não foi evidenciado associação das reações adversas com aumento do tempo de internamento.

Foi possível identificar que a maior parte das RAMs ocorreu em pacientes internados em UTI, que são pacientes de maior complexidade submetidos a maior número de procedimentos e com farmacoterapia extensa, seguidos dos pacientes das alas clínicas que possuem maior complexibilidade do que os internados em áreas cirúrgicas, correlacionado com o tempo de internamento que foi maior nas alas clínicas (CARVALHO., et al, 2013).

Tabela 2 - Faixa etária dos pacientes que apresentaram reações adversas identificadas.

Faixa etária	N (%)
18 – 39	14 (36)
40 – 59	11 (28)
60 – 89	14 (36)

Tabela 3 - Gênero dos pacientes que apresentaram reações adversas detectadas.

Sexo	N (%)
------	-------

Feminino	23 (59)
Masculino	16 (41)

Na tabela 4, é possível observar a frequência dos gatilhos identificados durante o estudo.

Tabela 4 – Gatilhos identificados e suas respectivas frequências

Gatilhos identificados	Frequência
Naloxona (Narcan®)	0
Flumazenil (Lanexat®)	1
Metronidazol VO (Flagyl®)	16
Dexclorfeniramina(Polaramine®)	3
Dexclorfeniramina+Betametasona (Celestamine®)	0
Fexofenadina (Allegra®)	2
Hidroxizina (Hixizine®)	1
Prometazina (Fenergan®)	13
Hidrocortisona (Solu-cortef®)	10
Total	46*

*Três reações adversas apresentaram mais de um medicamento gatilho.

O gatilho mais utilizado foi metronidazol, sendo sua principal utilização o tratamento de colite pseudomembranosa que pode ser causada pelo uso de alguns antibióticos (JESUS, 2020).

A colite pseudomembranosa é uma reação inflamatória intestinal ocasionada pelas toxinas de microrganismos oportunistas como *C. difficile*, que tem sua entrada no organismo facilitada quando há utilização de antibióticos de amplo-espectro (FONTENELES., et al, 2020).

Entre tanto, a classe medicamentosa mais utilizada foram os anti-histamínicos, sendo que um paciente com reação alérgica de pele fez uso de 4 medicamentos para controle dos sintomas (Prometazina, Hidrocortisona, Hidroxizina e Fexofenadina); um fez uso de 3 medicamentos (Fexofenadina, Hidrocortisona e Prometazina); e três fizeram uso de 2 medicamentos (Dexclorfeniramina e Prometazina). A Prometazina foi o anti-histamínico mais utilizado (13 pacientes), seguido da Dexclorfeniramina (3

pacientes), da Fexofenadina (2 pacientes) e Hidroxizina (1 paciente). Hidrocortisona foi prescrita para 10 pacientes.

A paciente que fez uso de 4 rastreadores era conhecida alérgica a penicilina, pode ter apresentado reação cruzada com Meropenem e Piperacilina/Tazobactam, por serem beta—lactâmicos. Apresentou melhora após suspensão da nutrição parenteral, término dos antibióticos e da retirada de glúten da dieta via oral, que acabaram ocorrendo simultaneamente.

Principais sinais e sintomas observados os demonstrados na Tabela 5.

Tabela 5 – Principais reações adversas a medicamentos identificadas

Sinais e sintomas	Frequência (%)
Diarreia	16 (41)
Potenciais indicadores de reação alérgica (prurido, eritema, hiperemia, rash cutâneo, edema e urticária)	22 (56)
Sedação causada por Benzodiazepínico	1 (3)
Sedação causada por opióides	0 (0)

O uso de antibióticos como: Ceftriaxona, Cefepime, Ceftazidima, Piperacilina/tazobactam, Meropenem, Azitromicina, Clindamicina e Teicoplanina, podem induzir colite e infecção por *Clostridium difficile*, sendo causa de de 10-30% de diarreia nosocomial infecciosa (LARENTIS, 2014). Para este estudo foi investigada se houve solicitação de exames para pesquisa de *Clostridium difficile* ou toxina desta bactéria, dos 16 pacientes que apresentaram diarreia após o uso de antimicrobiano apenas 6 tiveram exames solicitados para investigação de colite por *Clostridium*, sendo que todos os resultados foram negativos.

A administração de medicamentos e dietas via sondas enterais também podem ser causa de diarreia em pacientes internados (FUJINO e NOGUEIRA, 2007). Nessa pesquisa foram identificados 15 pacientes com diarreia que fizeram uso de alimentação via sonda. E destes, 13 tiveram medicamentos também administrados por esta via.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar das reações adversas a medicamento terem sido identificadas e tratadas, o uso dos rastreadores foi útil para a investigação, notificação e registro nos prontuários dos pacientes, ficando acessível para consultas e possíveis internamentos

posteriores. A identificação da causalidade dessas reações seja difícil pela complexibilidade da farmacoterapia, uso simultâneo de medicamentos em horários padronizados e as reações adversas não ocorrerem imediatamente após a administração dos medicamentos.

Observou-se também que, pelo setor de farmácia clínica do hospital possuir apenas uma profissional farmacêutica, houve dificuldades quanto a maior abrangência dos gatilhos, de maneira que foi necessário selecionar os principais rastreadores de relevância clínica.

REFERENCIAS

ALMEIDA, C. M.; GENARO, S. **Cuidado na administração de medicamentos via sonda enteral**. São Paulo: Colloq. Vitae, 2019.

ANVISA – AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Parcerias para diminuir o mau uso de medicamentos**. Revista de saúde pública. V.40 n.1, p. 191-194, 2006.

ANVISA – AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RDC nº 406 de 22 de julho de 2020**. Brasília, 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-406-de-22-de-julho-de-2020-269155491>.

Acesso em: 05 mar. 2021.

ANVISA – AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Portaria nº 1.660 de 22 de julho de 2009**. Brasília, 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1660_22_07_2009.html.

Acesso em: 26 mar. 2021.

ANVISA – AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Perguntas e respostas**: VigiMed: Sistema de notificação de eventos adversos no uso de medicamentos no uso de medicamento. 1 ed. [S.l.], 2019. 25 p.

ARAUJO, P.M. et al. **Avaliação dos resultados da metodologia de medicamentos gatilho para busca de reações adversas**. [S.l.]: J. Ciênc. Saúde, 2018. v.1. p. 1-9.

ARAUJO, Ana Waleska de Menezes Seixas. **Fatores de risco associado aos eventos adversos em pacientes internados com diagnostico de sepse em um hospital de Sergipe: Um estudo de coorte**. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Faculdade de ciências da saúde, Universidade Federal de Sergipe, 2019.

AIZENSTEIN, M.L.; TOMASSI, M.H. **Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações**. São Paulo: Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicada. v. 32, n. 2, p. 1-6, 2011.

BISSON, M.P. **Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica**. 2ª. Ed. São Paulo: Ed Manole, 2007.

BARSI, M.; BORJA, A. **A importância da farmacovigilância e os desafios de sua implementação no Brasil**. Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz, 2018. Disponível em: http://www.revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_19_Maysa_Mendonca_dos_Santos_Barsi.pdf. Acesso em: 20 abr. 2021.

CARVALHO, D. C. M. F. et al. **Manual de Farmácia Clínica e Cuidado ao Paciente**. [S.l.]:Editora Atheneu, 2017.

CARVALHO, R. E. F. L. et al. **Prevalência de interação medicamentos em unidades de terapia intensiva no Brasil**. Belo Horizonte: Acta. Paul. Enferm., 2013.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013**. Brasília, 2013.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Farmácia clínica**. 2ed. São Paulo, 2019. Disponível em: http://portal.crfsp.org.br/images/190919_cartilha_fc_GM_s04.pdf . Acesso em: 03 mar. 2021.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução nº 338 de 06 de maio de 2004.** Brasília, 2004.

CORREIA, K. K. L. et al. **FARMÁCIA CLÍNICA: importância deste serviço no cuidado a saúde.** [S.l]: Boletim Informativo Geum. v. 8, n. 3, p. 1-11, 2017.

CRUZ, L. T.; BATISTA, P. N.; MEURER, I. R. **Análise do serviço de farmácia clínica em um hospital universitário.** Juiz de Fora: HU revista. v. 45, 2019.

FILHO, Júlio de Mesquita. **Implantação de um serviço de farmacovigilância hospitalar e comparação dos algoritmos para análise de reação adversa a medicamento.** Monografia (Pós-graduação em ciências farmacêuticas) – Faculdade de farmácia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2014.

FONTENELES, A. V. et al. **Colite pseudomembranosa causada pelo uso de antimicrobianos no âmbito hospitalar.** [S.l]: Multidisciplinar em saúde, v. 1, n. 1, p. 16, 2020.

FUJINO, V.; NOGUEIRA, L. A. B. N. S. **Terapia nutricional enteral em pacientes graves: revisão de literatura.** São Paulo: Arq Ciênc. Saúde, 2007.

GALLAGHER, R. M. et al. **Development and Inter-Rater Reliability of the Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool.** [S.l]: PloS one. V.6. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22194808/>. Acesso em: 18 set. 2021.

GRIFFIN, F. A; RESAR, R. K. **IHI Global trigger tool: for measuring adverse events.** 2ed. Cambridge, Massachusetts: IHI Innovation Series White Paper, 2009. 46 p. Disponível em: <http://www.ihl.org/>. Acesso em: 05 mar. 2021.

HANSKAMP-SEBREGTS, M. et al. **Measurement of patient safety: a systematic review of the reliability and validity of adverse event detection with record review.** [S.l]: BMJ Open, 2016. Disponível em: doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011078>. Acesso em: 02 mar. 2021.

JESUS, Rodrigo Oliveira de. **Tratamento de diarreia causada por antibiótico.** Monografia (Curso de bacharelado em farmácia) – Faculdade de farmácia, Faculdade Maria Milza, Governador Mangabeira, 2020.

LARENTIS, Daniela Zilio. **Fatores de risco e prognóstico associados á diarreia por Clostridium difficile em pacientes adultos hospitalizados.** 2014. 59 f. Programa

de Pós-Graduação em Ciências médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

LIMA, ÉMILIN DD; SILVA, RGD; RICIERI, MC; BLATT, CR. **Farmácia clínica em ambiente hospitalar: enfoque na documentação das atividades.** [S.l]: Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, v. 8, n. 4, 2017.

MIASSO, A.I. et al. **Erros de prescrições em hospitais brasileiros: Um estudo exploratório multicêntrico.** [S.l]: Caderno de saúde pública. V.25, n.2, pp.313-320, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação.** 4. ed. Brasília, 2020.

MORAES, S. M. **Avaliação da confiabilidade da ferramenta “Global trigger tool” do “Institute for helthcare improvement” para estimativa da ocorrência de eventos adversos em pacientes adultos internados em um hospital público de Belo Horizonte.** 2018. 105 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas À Saúde do Adulto, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 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.** São Paulo: Ciencia & saúde coletiva, 2018.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **The Uppsala monitoring centre. The importance of pharmacovigilance. safety monitoring of medicinal products.** 48p., ISBN 85-87943-34-0, 2002.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos.** 18p. ISBN 85-87943-33-2, Brasília, 2005.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). **Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: Proposta.** Brasília: OPAS, 24 p, 2002.

ROCHA, A. L. R. **Uso racional de medicamentos.** Dissertação (pós-graduação) – Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

ROMEY, G. A. et al. **Notificação de reações adversas em um hospital sentinela de Fortaleza- Ceará.** São Paulo: Revista Brasileira de Atenção Farmacêutica e Serviços de Saúde. v. 2, n. 1, p. 1-5, 2009.

ROZICH, J. D., HARADEN, C. R., RESAR, R. K. **The adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication-related harm.** [S.l]: Saf Health Care, v. 12, p. 194–200, 2003.

SECRETARIA DE SAÚDE. **Sistema NOTIVISA.** Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/suvisa/vigilancia-sanitaria/sistema-notivisa/>. Acesso em: 05 mar. 2021.

SILVA, A. M. S. **Erros de prescrição médica de pacientes hospitalizados.** [S.l]: Einstein. V.7, n.3, p. 290-4, 2009.

SOUZA, L. B. et al. **Importância do farmacêutico clínico no uso seguro e racional de medicamentos no âmbito hospitalar.** Manhuaçu: Pensar Acadêmico, v. 16, n. 1, p.124, 2018.

SOUZA, Cinthia Madeira de. **Incidência, caracterização e acompanhamento da resolução de eventos adversos aos medicamentos em pacientes admitidos em emergência pediátrica.** Dissertação (Mestrado em ciências médicas) – Faculdade de ciências médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2016.