

Análise da lista de rastreadores de eventos adversos a medicamentos para uso em um hospital de traumatologia e ortopedia

Analysis of the list of adverse drug event triggers for use in a trauma and orthopedic hospital

Letícia Figueira de Castro, André Teixeira Pontes, Zilda de Santana Gonsalves.

Resumo:

Este trabalho objetivou analisar a lista de rastreadores, que auxiliam na identificação de Reações adversas a medicamentos (RAM), adotada pelo Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad (INTO), como forma de auxiliar outras unidades hospitalares nessa atividade. A lista atual do INTO está dividida em três partes: parâmetros laboratoriais alterados; prescrição de “medicamentos definidos” (medicamentos recém-incorporados na instituição, antibióticos (ATB) com menos de 10 anos no mercado ou potencialmente tóxicos); e a terceira, de antídotos e antialérgicos. Observou-se que o INTO adotou a maior parte dos rastreadores sugeridos pelo *Institute for Healthcare Improvement* (IHI), mas optou por retirar alguns e incluir outros mais alinhados com a sua realidade, obtendo uma relação com maior número de rastreadores em relação à proposta do IHI. A análise dos rastreadores do INTO pode auxiliar os hospitais a utilizar os rastreadores de RAM fazendo adaptações semelhantes na lista sugerida pelo IHI, contribuindo nas investigações de RAM, resultando em ganhos para o serviço e segurança dos pacientes.

Palavras-chave: Farmacovigilância. Reações adversas a medicamentos. Segurança do paciente.

Abstract:

This work aimed to analyze the list of triggers, which help in the identification of Adverse Drug Reactions (ADR), adopted by the National Institute of Traumatology and Orthopedics Jamil Haddad (INTO), as a way to assist other hospital units in this activity. The current INTO list is divided into three parts: changed laboratory parameters; prescription of “defined drugs” (drugs newly incorporated in the institution, antibiotics with less than 10 years on the market or potentially toxic); and the third, antidotes and antiallergics. It was observed that INTO adopted most of the triggers suggested by the Institute for Healthcare Improvement (IHI), but opted to remove some and include others more in line with its reality, obtaining a roll with a greater number of triggers in relation to the proposal of the IHI. The analysis of INTO triggers can help hospitals to use ADR triggers by making similar adaptations to the list suggested by the IHI, contributing to ADR investigations, resulting in gains for the service and patient safety.

Keywords: Pharmacovigilance. Adverse drug reactions. Patient safety.

Como citar este artigo:
CASTRO, L. F.; PONTES, A. T.; GONSALVES, Z. S. Análise da lista de rastreadores de eventos adversos a medicamentos para uso em um hospital de traumatologia e ortopedia. Revista Saúde (Sta. Maria). 2023; 49.

Autor correspondente:
Nome: Letícia Figueira de Castro
E-mail: leticia_castro@id.uff.br
Formação: Farmacêutica especialista em Farmácia Hospitalar
Filiação: Universidade Federal Fluminense – UFF

Endereço: Rua Hernani pires de melo 01, Apt 1204. São domingos, Niterói – RJ.

Data de Submissão: 18/10/2022
Data de aceite: 25/01/2023

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse

DOI: 10.5902/2236583472021



INTRODUÇÃO

A Reação Adversa a Medicamentos (RAM) é definida como qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas. Considera-se Evento Adverso a Medicamentos (EAM) qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento. Diferentemente do EAM, a Reação Adversa caracteriza-se pela suspeita de relação causal entre o medicamento e a resposta prejudicial ou indesejável¹.

Com o intuito de facilitar a identificação dos EAM, o *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) desenvolveu, em 2000, a metodologia *Global Trigger Tool* (GTT), através da revisão retrospectiva de prontuários nos hospitais e orientada por critérios explícitos de rastreamento (administração de antídotos, alteração de exames laboratoriais, transferência para unidade de terapia intensiva, entre outros). O método é composto por vários módulos, dentre eles a composição da equipe de trabalho e treinamento, critérios para seleção de prontuários, sistemática de revisão e sistematização dos resultados. No módulo “medicamento”, a estratégia consiste na identificação de resultados laboratoriais alterados, administração de medicamentos específicos e descrição de sintomas de reações adversas, para sinalizar os casos com maior probabilidade de ser EAM².

Segundo Spanevello et al e Silva, a estratégia de se estabelecer a relação causal entre medicamento e determinada reação adversa não é simples, o diagnóstico das RAM costuma ser prejudicado por impossibilidade de realizar testes definitivos para estabelecimento da relação de causa e efeito, caráter ambíguo da reação e administração simultânea de medicamentos. A metodologia GTT permite ainda identificar determinadas palavras-sentinela (triggers), que poderão conduzir à identificação de um possível dano, potencialmente relacionado a um EAM^{3,4}.

A lista de rastreadores proposta pelo IHI é adaptada de acordo com as necessidades da realidade local. O presente estudo teve como objetivo analisar as listas de rastreadores

do IHI e a lista de rastreadores do INTO, através da comparação entre elas. Os medicamentos definidos foram discutidos individualmente, levando em consideração as diferenças entre as listas utilizadas nos institutos.

METODOLOGIA

O estudo ocorreu no INTO, localizado no Rio de Janeiro-RJ, órgão da administração direta do Ministério da Saúde, destinado a atender exclusivamente pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). É uma instituição de referência especializada em atendimento cirúrgico, que realiza serviços médicos nas especialidades trauma-ortopédicas⁵.

A farmacovigilância do INTO utiliza a metodologia GTT. Os perfis de rastreadores utilizados no INTO são: 1) parâmetros laboratoriais alterados; 2) prescrição de “medicamentos definidos”, seleção estabelecida pelos profissionais da Área de Gerenciamento de Risco (AGRISC), de acordo com parâmetros técnicos, em que se encontram os medicamentos recém-incorporados à lista de padronizados na instituição pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), além de ATB com menos de 10 anos no mercado ou potencialmente tóxicos; e 3) prescrição de medicamentos que atuam como antídotos e/ou antialérgicos.

A análise foi realizada através da comparação entre a lista de rastreadores do IHI e a lista de rastreadores do INTO. Inicialmente, foi avaliado qual critério foi retirado e qual foi mantido. Utilizando da literatura sobre o tema, indicado na bibliografia, os critérios excluídos foram investigados para justificar tal remoção. Foi demonstrado a lista dos rastreadores utilizados no INTO e apresentados os motivos para a participação de cada critério rastreador, também feita a luz da literatura sobre o tema.

Por se tratar de um projeto que não utilizou ou abordou dados de pacientes ou profissionais, dispensou-se da necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Porém, respeitando norma institucional, o projeto do trabalho foi submetido à Comissão Científica do INTO REG. N013/2020, que certificou que o trabalho está de acordo com as exigências estabelecidas pela instituição, autorizando sua realização.

RESULTADOS

A lista do INTO apresenta 61 rastreadores, dentre eles 25 pertencem ao grupo dos parâmetros laboratoriais alterados, 24, aos medicamentos definidos pela instituição e 12 aos antídotos e antialérgicos (Quadro 1).

Quadro 1: Rastreadores utilizados no INTO			
Parâmetros Laboratoriais Alterados			
Dosagem de Creatinina	Clearance de creatinina	Dosagem de Ureia	TP- Tempo de Protrombina
PCR-Proteína C Reativa	Plaquetas	INR- <i>International Normalized Ratio</i>	DHL- Desidrogenase Lática
Leucócitos	Bilirrubina Total	Hemoglobina	CKMB- Creatinofosfoquinase MB
Neutrófilos	Bilirrubina Indireta	Dosagem de GGT- Gama Glutamil Transpeptidase	Amilase e Lipase
Eosinófilos	Bilirrubina Direta	Fosfatase alcalina	TTPAR- Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
VHS- Velocidade de Hemossedimentação	Hematócrito	CPK- Creatinofosfoquinase	TGO - Transaminase Glutâmico Oxalacética e TGP- Transaminase Glutâmico Pirúvica
Medicamentos definidos			
Ertapenem 1g	Vancomicina 500mg	Linezolida 2mg/mL	Varfarina 5mg
Polimixina E 150mg	Amicacina 250mg/mL	Daptomicina 500mg	Rivaroxabana 10mg e 15mg
Polimixina B 500000UI	Ciprofloxacino 200mg/ml	Metotrexato 25mg/mL - 2mL	Bemiparina 3500ui - 0,5mL
Piperacilina+Tazobactam 4,5g	Ceftarolina 600mg	Tansulosina 0,4mg	Apixabana 2,5mg e 5,0mg
Cefuroxima 250mg e 750mg	Tigeciclina 50mg	Carboximaltose Férrica 50mg/mL	
Antídotos e antialérgicos			
Metilprednisolona	Dexclorfeniramina	Prednisona	<i>Saccharomyces boulardii</i>
Prometazina	Vitamina K1	Hidroxizina	Dexametasona
Loratadina	Poliestirenosulfonato de cálcio	Hidrocortisona	Naloxona

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022

A lista do IHI consta apenas 18 rastreadores, dentre eles, 06 são parâmetros laboratoriais, 03 antialérgicos e 02 antídotos, 01 referente ao estado do paciente, 01 relacionado a suspensão abrupta do medicamento, e os demais incluem outros medicamentos e vitamina K1.

Ao fazer a comparação dos critérios rastreadores da seção medicamentos do IHI com os critérios usados no INTO, é possível observar, na instituição analisada, maior número de rastreadores. Entretanto, 06 critérios presentes na lista do IHI foram excluídos na lista do INTO (Quadro 2).

Quadro 2: Análise dos rastreadores utilizados no INTO baseado na lista proposta pelo IHI	
Rastreador IHI	Uso do rastreador no INTO
<i>Clostridium difficile</i> positivo nas fezes	Retirado
Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA) > 100 segundos	Mantido
<i>International Normalized Ratio</i> (INR) > 6	Mantido
Glicemia <50mg / dL	Retirado
Creatinina sérica	Mantido
Fitomenadiona (Vit. K)	Mantido
Difenidramina	Retirado
Flumazenil	Retirado
Naloxona	Mantido
Droperidol, Ondansetrona, Prometazina, Hidroxizina, Metoclopramida, Trimetobenzamida ou Proclorperazina	Ajustado – Apenas a Prometazina foi mantida
Sedação Excessiva, hipotensão	Retirado
Suspensão abrupta de medicamento	Retirado
Definição local	-

Fonte: Adaptado de Silva⁶;

DISCUSSÃO

O INTO não faz rotineiramente o exame para a detecção de *Clostridium difficile*, geralmente associado à reação adversa (colite) a antimicrobianos. No estudo realizado por Nagai et al, a cultura de fezes positiva para *C. difficile* não se mostrou um bom rastreador. O exame possui baixa sensibilidade, é pouco disponível e, além disso, seu resultado não é liberado rapidamente⁷.

Contudo, o *Saccharomyces boulardii*, presente na lista “antídotos e antialérgicos” do INTO, é usado em combinação com antibioticoterapia padrão para o tratamento da colite pseudomembranosa recorrente, provocada por *C. difficile*⁸. Portanto, apesar do instituto não realizar o exame de detecção de *C. difficile*, a reação adversa colite pseudomembranosa pode ser rastreada através da utilização de *S. boulardii*.

O nível de glicose seria indicativo de RAM devido à utilização de insulinas ou hipoglicemiantes. Se o paciente não apresentar sintomas como letargia e tremores, não há evento adverso⁷.

A difenidramina é usada frequentemente para controlar processos alérgicos causados por medicamentos, mas também pode ser utilizada como indutor do sono (sedativo) em pré-operatório ou alergias sazonais. Outros antialérgicos são usados como rastreadores no instituto analisado: dexclorfeniramina, loratadina, prometazina e hidroxizina. Estes medicamentos auxiliam na identificação de reações de hipersensibilidade, como exantema (rash) cutâneo⁹.

O flumazenil, também excluído da lista após decisão da unidade, não apresenta grande aplicabilidade como rastreador. Como é antagonista de benzodiazepínicos, sua aplicação é mais importante na identificação de intoxicação do que de RAM⁹.

O critério “episódios de hipotensão e sedação” está relacionado à administração de sedativos, analgésicos ou relaxantes musculares. Se ocorrido intencionalmente, estes episódios não constituem reação adversa⁹.

Por fim, o rastreador “suspensão abrupta do medicamento” também foi excluído, posto que a interrupção de terapias fora considerada achado comum em registros da instituição, raramente estando associado a RAM. Um medicamento pode ser retirado da prescrição de forma abrupta, e o paciente encaminhado para uma unidade de maior complexidade, por exemplo, sem que tais fatos possuam qualquer relação com a ocorrência de um evento adverso. Outro exemplo habitual é a descontinuação de um antibiótico intravenoso, substituído para apresentação oral¹⁰.

Em geral, ocorre a substituição de medicamentos identificados como rastreadores que não são padronizados por medicamentos padronizados. Situação que, De Moraes relata como sendo um dos principais motivos de adaptações da lista do IHI. Na comparação entre os institutos, de todos os medicamentos do IHI apenas a trimetobenzamida e proclorperazina, ambos antieméticos, não são padronizados no INTO¹¹.

Existem outros antieméticos sugeridos pelo IHI como rastreadores, disponíveis no INTO. Contudo, a instituição não incluiu em sua lista essa classe de medicamentos. Náuseas e vômitos são sintomas comuns em várias doenças e podem ser RAM de diversos medicamentos. Dessa forma, estes seriam ineficientes como rastreadores⁷.

Estudo realizado por Giordani et al corrobora com a afirmação de Nagai et al. O uso de antieméticos foi o rastreador mais frequente encontrado nos prontuários (72,1/100 prontuários), seguido da “interrupção abrupta da medicação” (70,0/100 prontuários) e “sedação excessiva, sonolência, torpor, letargia, queda e hipotensão” (34,6/100 prontuários), contudo, esses rastreadores não foram os mais eficientes na investigação de RAM¹².

Portanto, considerando as alterações descritas e a adição de outros medicamentos e exames, o INTO, baseado nestes critérios, estruturou seu elenco de rastreadores. Abaixo são descritas algumas considerações sobre o processo de ajuste e aplicação dos rastreadores no INTO.

A análise laboratorial pode funcionar como rastreador preditivo, muitas vezes, de RAM graves como, por exemplo, insuficiência renal aguda, hepatite medicamentosa, leucopenia e pancreatite. No entanto, os exames bioquímicos usados como rastreadores pelo IHI não predizem, em sua maioria, as RAM supracitadas. Por isso, o INTO adicionou um conjunto de exames laboratoriais para auxiliar na identificação mais rápida e precisa, principalmente para as reações de maior gravidade¹³.

A justificativa para utilização dos rastreadores que compõem a lista dos medicamentos definidos, prioritariamente, está relacionada às suas reações adversas. Contudo, é possível discutir de maneira mais abrangente os critérios de escolha para esta seleção.

O serviço de farmacovigilância do INTO, durante o binômio 2010-11, por meio de monitoramento passivo e ativo, observou 613 EAM. Destes, um devido à inefetividade terapêutica, 76 queixas técnicas, 86 erros de medicação, 158 quase falhas de erro de medicação e 293 RAM. Destas reações adversas, 60% estavam relacionadas ao uso de ATB, o que pode justificar a quantidade de ATB elencados como rastreadores¹³.

O estudo realizado por Pandya et al, concluiu que os medicamentos mais comuns para o surgimento de RAM foram os anti-infecciosos (51,6%), anticoagulantes (19,35%), anti-hipertensivos (16,12%) e anti-inflamatórios não esteroidais (8,06%)¹⁴.

O advento dos ATB teve impacto na redução do risco de infecção da ferida cirúrgica. O tratamento das infecções osteoarticulares, tais como, osteomielite, artrite séptica, e infecções de prótese articular, é difícil e costuma exigir a administração de ATB por um período prolongado. Considerando as características das cirurgias do INTO, é expressiva a exposição dos pacientes a quadros infecciosos, o que demanda o uso de ATB em larga escala e por tempo prolongado¹³.

Martins, em seu estudo de coorte sobre reações adversas em pacientes ortopédicos do INTO, concluiu que os ATB foram os principais medicamentos suspeitos de causarem RAM graves (76,4%), sendo os mais frequentes (23,5%) formados pela tríade: amicacina + vancomicina + piperacilina com tazobactam. Os ATB são, portanto, rastreadores fundamentais na estratégia de busca ativa de RAM no instituto¹³.

O segundo maior grupo na lista de “medicamentos definidos” do INTO, são os anticoagulantes: varfarina, bemiparina, apixabana e rivaroxabana. Todos com potencial risco hemorrágico. Com exceção da varfarina, são medicamentos novos no mercado e que foram recentemente incorporados à lista de padronizados do Instituto¹⁵.

Outros medicamentos recém-incorporados na instituição usados como rastreadores incluem o antimetabólito metotrexato 25mg/mL, o antianêmico carboximaltose férrica 50mg/mL, o antiprostático tansulosina 0,4mg e ainda, os ATB polimexina E 150mg, ceftarolina 600mg e cefuroxima nas concentrações de 250mg e 750mg.

A Comissão de Farmácia e Terapêutica do INTO faz uso de alguns critérios para a incorporação e padronização de medicamentos no instituto, tais como: registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), disponibilidade no mercado nacional, valor terapêutico comprovado, segurança, estabilidade e comodidade terapêutica. São considerados, ainda, a relevância epidemiológica e para os serviços, público alvo, evidência científica e viabilidade operacional. A Área de Gerência de Risco auxilia no processo de validação da incorporação ao se comprometer quanto à verificação dos possíveis eventos adversos durante o uso dos medicamentos recém-padronizados¹⁶. Devido a esse auxílio, justifica-se alguns medicamentos serem considerados rastreadores, mesmo possuindo reações adversas leves.

A lista “antídotos e antialérgicos” é composta pelos antihistamínicos: dexclorfeniramina, loratadina, prometazina e hidroxizina; corticóides: hidrocortisona, dexametasona,

metilprednisolona e prednisona. Estes medicamentos são indicados para alívio de manifestações alérgicas e inflamatórias¹⁷.

A lista é composta, também, por outros medicamentos, dentre eles, a naloxona, utilizada na sedação excessiva por opioides; *S. boulardii*, usado como agente terapêutico na diarreia, com eficácia comprovada em muitas condições patológicas que cursam com diarreias agudas e crônicas, como, por exemplo, em casos de colite pseudomembranosa causada pela bactéria *C. Difficil*¹⁸. A vitamina K, também integrante da lista, pode identificar eventos relacionados ao uso excessivo de anticoagulantes orais, como a varfarina.

Por fim, o poliestirenosulfonato de cálcio, uma resina de troca iônica, indicada no tratamento de hipercalemia em casos de insuficiência renal. A resina promove a remoção do potássio do organismo substituindo-os por íons cálcio presente na sua composição. Essa ação permutadora de íons ocorre principalmente no intestino grosso, que excreta os íons potássio em maior grau que o intestino delgado. A resina é eliminada nas fezes¹⁹. O uso de inibidores de enzima conversora de angiotensina e glicosídeos cardíacos podem estar relacionados com um quadro de hipercalemia²⁰.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise das listas de rastreadores do IHI e do INTO revelou que o INTO realizou algumas adaptações importantes para o contexto de atuação deste Instituto. Foram incorporados alguns exames laboratoriais e outros medicamentos como rastreadores em suas listas – medicamentos recém-incorporados na instituição, ATB com menos de 10 anos no mercado ou potencialmente tóxicos – e retirados outros critérios rastreadores. Portanto, o INTO inseriu mais rastreadores que os sugeridos pelo IHI.

A adaptação da lista possibilitou usar rastreadores mais específicos para o local e população. É importante destacar a inserção dos ATB na lista do INTO, pois são medicamentos comumente associados a RAM e utilizados em larga escala no instituto. O presente estudo pode orientar os hospitais a utilizar os rastreadores de RAM fazendo adaptações semelhantes na lista sugerida pelo IHI, contribuindo nas investigações de reações adversas, resultando em ganhos para o serviço e segurança dos pacientes.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio do Ministério da Saúde, do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 29 jul 2020;
2. Veroneze C, Maluf EMCP, Giordani F. The use of trigger tools in the identification of adverse drug events. *Cogitare Enferm* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jun 20];22(2) DOI 10.5380/ce.v22i1.45632. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/875377/45632-200938-1-pb.pdf>
3. Spanevello S, Locatelli C, Bandeira VAC, Colet CF. Interações Medicamentosas, Reações Adversas e Ajuste de Dose de Medicamentos Utilizados por Pacientes em Hemodiálise. *Saúde (Sta. Maria)*. 2018; 44(3).
4. Silva M das DG. Avaliação da acurácia dos rastreadores propostos pelo Institute for Health Care Improvement para identificação de eventos adversos a medicamentos [Internet]. 2017 [cited 2023 Jan 14]; Available from: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUOS-AQARDW>
5. Apresentação [Internet]. www.into.saude.gov.br. [cited 2022 Oct 18]. Available from: <https://www.into.saude.gov.br/institucional/apresentacao>
6. Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events. Institute for Healthcare Improvement. Cambridge, 2009. 43p. Available from: <http://app.ihp.org/webex/gtt/ihiglobaltriggertoolwhitepaper2009.pdf>

-
7. Nagai KL, Takahashi PSK, Pinto LMDO, Romano-Lieber, NS. Uso de rastreadores para busca de reações adversas a medicamentos como motivo de admissão de idosos em pronto-socorro. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2018; 23:3997–4006 [cited 2020 Jan 17]; Available from: <https://www.scielo.org/article/csc/2018.v23n11/3997-4006/>
 8. Ofosu A. Clostridium difficile infection: a review of current and emerging therapies. *AnnGastroenterol* [Internet]. 2016;29(2):1-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4805733/>
 9. Rainho ÉO. Utilizando trigger tool para rastrear eventos adversos a medicamentos em uma clínica pediátrica [Dissertação on the Internet]. Niterói: Mestrado em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde, Universidade Federal Fluminense; 2019 [cited 2020 Jan 03]. 73 p. Available from: <https://app.uff.br/riuff/bitstream/handle/1/11638/Rainho%2c%20%20%20de%20Oliveira%2c%202019.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 10. Araújo APV, Melo DO (2018). Substituição da via de administração de medicamentos: atuação do residente farmacêutico e economia de recursos. *Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia*, 3(2).
 11. Moraes SM. Avaliação da confiabilidade da ferramenta global trigger tool do institute for healthcare im-provement para estimativa da ocorrência de eventos adversos em pacientes adultos internados em um hospital público de belo horizonte [Dissertação]. Mestrado em ciências aplicadas à saúde do adulto - Faculdade de medicina. Universidade Federal de Minas Gerais; 2018 [cited 2020 Fev 07]. 105 p. Available from: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/FRSS-BB2HPH>
 12. Giordani F. *SciELO - Saúde Pública* [Internet]. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores; [cited 2022 jun 20]. 2012; 15(3): 455-67. Available from: https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rbepid/v15n3/02.pdf

13. Martins TS. Reações adversas a medicamentos: coorte de pacientes ortopédicos [Internet]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2015 [cited 2019 jun 20]. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/7/7139/tde-06112015-160945/>.
14. Patel P, Pandya AD, Patel K, Rana D, Gupta SD, Malhotra SD. Global Trigger Tool: Proficient Adverse Drug Reaction Autodetection Method in Critical Care Patient Units. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 jun 02];24(3):172-8. Available from: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23367>
15. Pedro R, Sobral MA. Novos anticoagulantes orais e risco de hemorragia gastrointestinal: uma realidade?. *Rev Port Med Geral Fam* [Internet]. 1 de Maio de 2015 [cited 2020 jun 20];31(4):286-8. Available from: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/11557>
16. Dias COP, Casas CNPR, Quental CM. Modelo para incorporação de medicamentos no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia. *Revista Acred* [Internet]. 2013 [cited 2020 Jun 01];3(6). Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/24145>
17. Santos Figueira MCB, Sarinho ESC (2017). Uso de corticoides e anti-histamínicos na prevenção da anafilaxia: uma revisão bibliométrica. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, 1(4), 335-341.
18. FLORATIL®. *Saccharomyces boulardii*. Fernanda P. Rabello. Rio de Janeiro RJ: Merck S.A; 2015.
19. Sorcal®. poliestireno sulfonato de cálcio. Liliana R. S. Bersan. Itapevi – SP: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda; 2019.
20. Lopes FM, Silva LT. Manual de rastreadores em pediatria: medindo eventos adversos a medicamentos em hospital pediátrico [e-book]. 2017. [cited 2020 15 Jun]; Available from: https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/828/o/e-book_manual_de_rastreadores_%281%29.pdf?1508417612.