

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM HOSPITAL PRIVADO DA REDE SENTINELA

Resumo: Determinar a prevalência de reações adversas a medicamentos (RAM) e as classes de medicamentos que desencadearam esses eventos em um hospital privado da Rede Sentinela. Estudo observacional retrospectivo, com coleta de dados realizada por meio do software Tasy, no período de abril de 2019 a março de 2020. As RAM foram classificadas como prováveis, após análise de causalidade através do Algoritmo de Naranjo. Foi observada uma prevalência de 0,17% de RAM nos atendimentos gerais e 0,87% nos de internação. As principais classes terapêuticas associadas aos eventos foram os antibacterianos, anti-inflamatórios, antineoplásicos, contrastes e analgésicos opioides. A RAM predominante foi o prurido. A prevalência de RAM em pacientes internados foi 0,87% e a global 0,17%, uma para cada 588 atendimentos. As principais classes de medicamentos que desencadearam os eventos foram os antibacterianos, anti-inflamatórios, antineoplásicos, meios de contrastes e analgésicos opioides.

Descritores: Farmacovigilância, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos, Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos, Segurança do Paciente.

Adverse drug reactions in a private sentinel hospital

Abstract: To determine the prevalence of adverse drug reactions (ADRs) and the drug classes that triggered these events in a private hospital in the Sentinela Network. Retrospective observational study, with data collection performed using the Tasy software, from April 2019 to March 2020. ADRs were classified as probable, after causality analysis using the Naranjo Algorithm. A prevalence of 0.17% of ADRs was observed in general consultations and 0.87% in hospitalizations. The main therapeutic classes associated with the events were antibacterial, anti-inflammatory, antineoplastic, contrast and opioid analgesics. The predominant ADR was pruritus. The prevalence of ADRs in hospitalized patients was 0.87% and the overall prevalence was 0.17%, one for every 588 visits. The main classes of drugs that triggered the events were antibacterials, anti-inflammatory drugs, antineoplastics, contrast agents and opioid analgesics.

Descriptors: Pharmacovigilance, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Adverse Drug Reaction Reporting Systems, Patient Safety.

Reacciones adversas a medicamentos en un hospital centinela privado

Resumen: Determinar la prevalencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y las clases de medicamentos que desencadenaron estos eventos en un hospital privado de la Red Sentinela. Estudio observacional retrospectivo, con recolección de datos realizada mediante el software Tasy, de abril de 2019 a marzo de 2020. Las RAM se clasificaron como probables, previo análisis de causalidad mediante el Algoritmo de Naranjo. Se observó una prevalencia del 0,17% de RAM en consultas generales y del 0,87% en hospitalizaciones. Las principales clases terapéuticas asociadas con los eventos fueron los analgésicos antibacterianos, antiinflamatorios, antineoplásicos, de contraste y opioides. La RAM predominante fue el prurito. La prevalencia de RAM en pacientes hospitalizados fue del 0,87% y la prevalencia global fue del 0,17%, una por cada 588 visitas. Las principales clases de medicamentos que desencadenaron los eventos fueron antibacterianos, antiinflamatorios, antineoplásicos, agentes de contraste y analgésicos opioides.

Descriptorios: Farmacovigilancia, Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionadas con Medicamentos, Sistemas de Registro de Reacción Adversa a Medicamentos, Seguridad del Paciente.

Eliane Félix Prado

Mestranda do Programa de Pós-Graduação, Gestão e Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo.
E-mail: elianeprado@gmail.com

Marlene Cristina dos Santos

Mestra em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo - SP no Programa de Gestão e Informática em Saúde.
E-mail: maenf2015@gmail.com

Tatiane Garcia do Carmo

Especialista em Farmácia Clínica em Unidade de Terapia Intensiva.
E-mail: tativaleriano@yahoo.com.br

Paola Zucchi

Universidade Federal de São Paulo. Professora Doutora do Programa de Pós-Graduação, Gestão e Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo.
E-mail: pzucchi@unifesp.br

Submissão: 01/06/2021

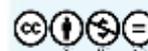
Aprovação: 09/01/2022

Publicação: 12/03/2022

Como citar este artigo:

Prado EF, Santos MC, Carmo TG, Zucchi P. Reações adversas a medicamentos em hospital privado da rede sentinela. São Paulo: Rev Recien. 2022; 12(37):256-264.

DOI: <https://doi.org/10.24276/rrecien2022.12.37.256-264>



Introdução

O sistema de farmacovigilância é parte essencial de políticas de regulação de medicamentos, tem o objetivo de identificar, avaliar, analisar e prevenir eventos adversos a medicamentos (EAMs), assim como relevantes causas de morbidade, mortalidade, prevenção de EAMs e de gastos para o paciente e sistemas de saúde¹⁻⁴.

A reação adversa a medicamento (RAM) é definida como um evento, podendo ser prejudicial, indesejável e não intencional, que ocorre com medicamentos em doses usuais para o homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento, ou para modificação de funções fisiológicas⁵. A RAM caracteriza-se pela hipótese de relação causal entre o medicamento e a resposta prejudicial ou indesejável².

A história da farmacovigilância, embora recente, retrata diversas tragédias dos séculos XIX e XX, sendo a focomelia decorrente do uso de talidomida, comercializada a partir de 1956, considerada a responsável pelo evento mais desastroso da história da farmacovigilância⁶. Tais eventos desastrosos relatados contribuíram para que muitos países, agências reguladoras e organizações desenvolvessem ações voltadas para a segurança dos medicamentos, ou seja, ações de farmacovigilância⁷. Atualmente, nos Estados Unidos da América (EUA), estima-se que as RAM figuram entre as maiores causas de mortalidade e elevam o percentual de internações hospitalares em torno ou acima de 10%; e em alguns países, de 15 a 20% do orçamento hospitalar é aplicado em função de complicações decorrentes do uso de medicamentos^{6,8}.

Além dos métodos epidemiológicos de identificação e busca de RAM em farmacovigilância,

há o método passivo (notificação espontânea), e o método ativo (busca ativa). A notificação espontânea apresenta como principal limitação a subnotificação, derivada de diversos fatores, como responsabilidade compartilhada por toda a equipe envolvida, falta de tempo, receio por punição, dificuldade em preencher os formulários de notificação, dentre outros⁹.

A busca ativa de RAM pode colaborar para a identificação desses eventos, contribuindo para o aumento de notificações. Um dos métodos de busca ativa amplamente usado é o uso de rastreadores (*Trigger Tool*), uma lista com 24 *triggers* (gatilhos) “rastreadores” (indícios, pistas) previamente definidos para identificar maior taxa de reações adversas¹⁰.

Para a avaliação causal de uma suspeita de RAM muitas ferramentas estão disponíveis e elas se baseiam nos modelos Bayseanos; algoritmos e árvores de decisão (como o algoritmo de Naranjo) e Introspecção global¹¹.

No Brasil, em 2002, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) criou o projeto de implantação da Rede Sentinela, com o objetivo de impulsionar a prática de farmacovigilância, e comunicar ao Serviço Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) os produtos que apresentam desvios. Este projeto é a base para a implantação da gestão de risco nas instituições de saúde brasileiras, incentivando a cultura de notificação e melhoria da qualidade nos serviços de saúde¹².

Estima-se que RAM ocorram em 10% da população geral. No âmbito hospitalar a estimativa sobe para 20%, sendo, muitas vezes, o motivo do atendimento e/ou internação hospitalar. Devido ao risco para a segurança do paciente, somado aos

custos associados às RAM para os diferentes sistemas de saúde, torna-se imprescindível identificar e notificar esses eventos. Informações inadequadas ou divergentes da incidência real das RAM podem influenciar na conduta terapêutica do paciente, gerando um impacto negativo na sua segurança¹³, os profissionais envolvidos devem conhecer protocolos e orientar suas práticas clínicas para evitar ao máximo o risco de dano ao paciente^{1,14}. Assim, o objetivo desse trabalho é determinar a prevalência de RAM e as classes de medicamentos que desencadearam esses eventos em hospital privado da Rede Sentinela.

Material e Método

Foi realizado estudo observacional retrospectivo a fim de determinar a prevalência de RAM e as classes de medicamentos que desencadearam esses eventos em um hospital privado de médio porte da Rede Sentinela, localizado no sul de Minas de Gerais. Os dados coletados englobaram o período de abril de 2019 a março de 2020.

A coleta de dados foi realizada por meio do *software Tasy*, um programa de gestão em saúde, através da base de dados proveniente do gerenciamento de risco do hospital. A referida base de dados é alimentada pelos profissionais de saúde através de notificações de não conformidades ou

EAMs, que são, posteriormente, analisadas e classificadas, conforme classificação estabelecida na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 04, da Anvisa. Esta foi substituída em 2020 por nova resolução, contudo, durante o período de coleta de dados, a resolução ainda estava vigente¹⁵.

Neste estudo, foram incluídas todas as notificações classificadas como suspeita de reação adversa a medicamento, provenientes de todos os setores de atendimento da instituição, a saber: atendimento em regime de internação, em regime ambulatorial e de urgência e emergência (pronto atendimento) recebidas tanto por notificação passiva quanto por busca ativa.

Foram excluídas do estudo as notificações duplicadas e as notificações cuja classificação de causalidade, através do algoritmo de Naranjo, resultou nas categorias “possível” e “duvidosa”. As classificações consideradas neste estudo para causalidade e gravidade estão descritas na Tabela 1. A análise de causalidade Naranjo é realizada através de um questionário, composto por dez perguntas, cujas respostas são objetivas e diretas (sim ou não), com pontuações em domínios específicos, como a temporalidade, reexposição, aspectos clínicos e farmacológicos¹⁶⁻¹⁸.

Tabela 1. Classificação das RAM quanto à causalidade.

Classificação	Descrição
1. Causalidade	Pontuação
Definida	≥9 pontos
Provável	5-8 pontos
Possível	1-4 pontos
Duvidosa	≤ 0 pontos
2. Gravidade	
Leve	Reação de pequena importância clínica e curta duração, pode requerer tratamento, não afetando substancialmente a vida do paciente.
Moderada	Reação que altera atividades usuais do paciente, resultando em incapacidade transitória sem sequelas. Requer intervenção.
Grave	Reação que ameaça diretamente a vida do paciente, provoca hospitalização e pode causar sequelas permanentes.
Fatal	Reação que resulta em óbito.

Fonte: Adaptado de Naranjo, et al, (1981)¹⁷ e WHO (2002)¹⁶.

O cálculo da prevalência de RAM foi realizado através do uso de estatística descritiva. Foi considerado o número de RAM classificadas como provável/possível e o número total de pacientes atendidos no mesmo período.

Foi determinada a frequência de RAM por classe de medicamento. A classificação do medicamento foi realizada em conformidade com a classificação farmacoterapêutica, aprovada pelo Despacho n. 4742/2014, de 21 de março de 2014, do Ministério da Saúde.

O presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo e aprovado sob o registro CAAE de número 26902719.3.0000.5505.

Resultados

No período de abril de 2019 a março de 2020, foram analisadas 106 notificações de RAM. Foram excluídas as notificações registradas em duplicidade do mesmo evento, ficando 93 notificações, que foram classificadas como provável e ou definida, através da análise de causalidade do algoritmo de Naranjo.

Foram atendidos 54.449 pacientes no período de estudo e 5.510 foram admitidos em regime de

internação. Das 93 RAM notificadas, 48 delas ocorreram em pacientes internados. Dessa forma, a prevalência de RAM em pacientes em regime de internação foi de 0,87% e a prevalência global, de 0,17%.

As principais classes envolvidas nas RAM foram os antibacterianos, seguidas dos anti-inflamatórios, antineoplásicos, meios de contrastes e analgésicos opioides, conforme descritas na Tabela 2. Essas cinco classes terapêuticas corresponderam a 64% das reações adversas notificadas. As outras 18 foram responsáveis por 36% do valor global de notificações. Cada uma dessas classes representou, em média, 2% do valor global.

Tabela 2. Número de notificações por classe terapêutica.

Classe terapêutica	N (%)
Antibacterianos	25 (26,9%)
Anti-inflamatórios	10 (10,8%)
Antineoplásicos	9 (9,7%)
Meios de contraste	9 (9,7%)
Analgésicos opioides	6 (6,5%)
Outros	34 (36,6%)
Total	93 (100%)

n= número de vezes que o medicamento foi detectado nas notificações.

Fonte: Dados da pesquisa.

Dentre os antibacterianos, a amoxicilina foi o medicamento com mais notificações (sete). Dentre os opioides, a morfina teve destaque como medicamento mais notificado (quatro). Os antineoplásicos e anti-inflamatórios tiveram como medicamentos mais notificados a oxaliplatina (três) e o ibuprofeno (quatro), respectivamente. Os meios de

contraste foram notificados apenas com o termo “contraste”, não sendo possível identificar o princípio ativo.

Os sinais e sintomas apresentados, ou seja, as reações adversas desencadeadas pelas cinco principais classes de medicamentos citadas acima podem ser observadas na Tabela 3.

Tabela 3. RAM (sinais e sintomas) apresentados pelas cinco principais classes terapêuticas.

Antibacterianos N (%)	Anti-inflamatórios N (%)	Meios de contraste N (%)	Antineoplásicos N (%)	Analgésicos opioides N (%)
Dispneia 2 (5,4)	Dispneia 1 (5,9)	Dispneia 4 (23,5)	Diarreia 1 (3,7)	Eritema 1 (8,3)
Dor abdominal 1 (2,7)	Edema 10 (58,8)	Edema 1 (5,9)	Dispneia 2 (7,4)	Hiperemia 1 (8,3)
Dor em membros 2 (5,4)	Exantema 1 (5,9)	Náuseas 1 (5,9)	Dor abdominal 1 (3,7)	Hipertensão 1 (8,3)
Edema 3 (8,1)	Prurido 5 (29,4)	Parestesia 1 (5,9)	Edema 1 (3,7)	Prurido 4 (33,3)
Equimoses 1 (2,7)		Prurido 6 (35,3)	Eritema 2 (7,4)	Soluço 1 (8,3)
Eritema 1 (2,7)		Queda saturação 1 (5,9)	Erupções cutâneas 1 (3,7)	Sonolência 1 (8,3)
Exantema 2 (5,4)		Taquicardia 1 (5,9)	Hiperemia 1 (3,7)	Sudorese 1 (8,3)
Flebite 1 (2,7)		Tosse 2 (11,8)	Hipertermia 1 (3,7)	Tontura 1 (8,3)
Hematomas 1 (2,7)			Mal-estar 2 (7,4)	Vômitos 1 (8,3)
Hiperemia 10 (27)			Náuseas 1 (3,7)	
Melena 1 (2,7)			Petéquias 1 (3,7)	
Pápulas 3 (8,1)			Plaquetopenia 1 (3,7)	
Prurido 6 (16,2)			Prurido 4 (14,8)	
Rash cutâneo 2 (5,4)			Queda saturação 2 (7,4)	
Vômitos 1 (2,7)			Rubor facial 1 (3,7)	
			Sudorese 1 (3,7)	
			Taquicardia 2 (7,4)	
			Tosse 2 (7,4)	
Total 37 (100)	Total 17 (100)	Total 17 (100)	Total 27 (100)	Total 12 (100)

n= número de vezes que as reações foram detectadas nas notificações.

Fonte: Dados da pesquisa.

Com relação à gravidade, 76 (82%) RAM foram classificadas como na categoria “leve”, 16 (17%), na categoria “moderada” e 1 RAM (1%) teve como classificação a categoria “óbito”. Nenhuma RAM foi classificada na categoria “grave”.

Discussão

A prevalência global de RAM apresentada como resultado deste trabalho foi de 0,17%, representando uma RAM para cada 588 atendimentos realizados. Estudos apresentam estimativas para o ambiente hospitalar, sendo esperado, para esse mesmo número

de atendimentos, aproximadamente 117 reações adversas¹³.

Já a prevalência em pacientes em regime de internação foi de 0,87%, ou seja, uma RAM para cada 114 pacientes. Estudo sobre a prevalência de RAMs, em pacientes internados, se mostrou semelhante à prevalência encontrada neste estudo, para o ambiente de internação hospitalar. No entanto, os valores são diferentes daqueles esperados para o ambiente. O referido estudo ainda apontou as principais classes de medicamentos que desencadearam esses eventos, a saber:

antimicrobiano (21,2%), opioides (13,8%) e meios de contraste (10,6%), o que corrobora os achados do presente trabalho¹³.

Ademais, considerando a metodologia por busca ativa, autores apontam que a utilização de rastreadores pode contribuir para um aumento de quase 10% na detecção de eventos adversos¹⁹, destacando a baixa prevalência de RAM encontrada nesta pesquisa, nos atendimentos globais do hospital, e nos atendimentos em regime de internação hospitalar, mostrando que as estratégias de busca ativa de RAM podem contribuir para minimizar o problema associado à subnotificação.

Neste contexto, é necessário dar ênfase à importância do profissional de saúde, como fonte insubstituível na identificação de RAM, em particular o profissional da enfermagem, que está em posição privilegiada de contato com o paciente, possibilitando identificar reações adversas precocemente e contribuir na conduta adequada bem como na notificação do evento²⁰.

Estudo que avaliou RAM em pacientes com COVID-19, evidenciou que os farmacêuticos foram os profissionais que mais notificaram as RAMs a base nacional com (81,8%)⁴. Outro estudo cearense sobre o COVID-19 em que os farmacêuticos também foram os maiores notificadores com (98,8%)²¹.

Este maior engajamento dos farmacêuticos talvez possa ser explicado, pelo envolvimento no processo da farmacovigilância, como apresentado nos resultados dos estudos do tipo conhecimento atitudes e práticas (CAP) em farmacovigilância no Brasil²² e na Etiópia²³. Sendo importante envolver os outros profissionais da saúde.

Mas para que isto ocorra é preciso educar e capacitar os profissionais envolvidos, sendo importante que as experiências clínicas relacionadas à segurança e uso dos medicamentos estejam próximas as pesquisas e políticas de saúde, possibilitando que estas ações sejam efetivas ao cuidado do paciente²¹.

Um importante estudo descritivo analisou as notificações de RAM da base de dados do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA), de 2008 a 2013. Após aplicar os critérios de exclusão determinados, 26.554 notificações foram analisadas. Dessas, 60,4% estavam associadas ao sexo feminino. Do total de notificações, 19.548 informavam a fonte notificadora, e destas, mais da metade eram oriundas de hospitais da rede sentinela. Dentre as principais classes de medicamentos que desencadearam as RAM estavam os antineoplásicos e os antimicrobianos²⁴.

Prurido, dispneia e erupção cutânea foram as três reações mais notificadas na Anvisa²⁴, e esse fenômeno ocorre também em diversos países da África²⁵. No presente trabalho, a RAM “prurido” foi notificada e estava associadas às cinco classes terapêuticas prevalentes. Dispneia foi notificada como RAM associada à contrastes e antineoplásicos. Também foram relatadas erupções cutâneas associadas ao uso de contrastes.

Quanto à gravidade dos eventos, é possível observar que nenhum evento classificado como grave foi notificado. Foi abordada a gravidade dos eventos analisados, e apontaram que 59,2% dos notificados na Anvisa eram classificados como eventos graves. Dessa forma, é importante considerar as possibilidades de diferença entre os perfis institucionais, bem como os rastreadores padronizados em cada instituição. Os rastreadores padronizados para busca ativa podem

auxiliar na identificação de RAM, entretanto, poucos estudos investigam o rendimento ou *performance* desses rastreadores²⁴.

Quanto às classes terapêuticas prevalentes nas RAM, um ponto se destaca: o *Institute for Safe Medicine Practices* (ISMP) aponta as classes opioides e quimioterápicos como medicamentos de alto risco, ou alta vigilância em sua recomendação vigente²⁶, sendo que os contrastes, até 2018, também estavam incluídos nesta lista. Esses medicamentos têm maior potencial em causar danos graves, incluindo óbito, quando há falha no processo de utilização dos mesmos. Considerando que essas classes também estão incluídas entre os medicamentos com maior potencial de causar reações adversas, conforme os resultados apresentados, a necessidade de vigilância constante no uso desses medicamentos é reforçada.

As diferenças observadas para a frequência de RAM entre os estudos e os resultados deste trabalho poderiam ser explicadas por diferentes populações dos estudos; o perfil institucional, a definição de RAM adotada, os algoritmos ou análise de causalidade utilizados, bem como o perfil dos profissionais.

O perfil institucional pode influenciar e limitar sobremaneira uma comparação entre os dados apresentados para as classes terapêuticas e os dados descritos na literatura. Embora alguns trabalhos apresentem resultados muito semelhantes, é importante enfatizar que instituições que não trabalham com quimioterápicos e exames de imagem não terão as classes terapêuticas “quimioterápicos” e “contraste” como parte do seu elenco de medicamentos e, por isso, uma comparação direta pode não ser adequada.

Foi possível observar que a prevalência de RAM encontrada apresenta valores inferiores a alguns trabalhos publicados, sendo fundamental destacar que as instituições de saúde não são uniformes, variando desde o público prevalente até os recursos disponíveis. As principais classes terapêuticas associadas às RAM estão em conformidade com a maioria dos trabalhos publicados, contudo, é essencial uma análise crítica na comparação direta de instituições que prestam serviços diferentes, e que, por isso, apresentam elenco de medicamentos diferentes.

Verifica-se a necessidade de mais estudos, nesta temática, com a finalidade de elucidar questões ainda obscuras, assim como a necessidade de educação continuada no âmbito da farmacovigilância, bem como implantação de medidas que busquem sensibilizar os colaboradores, que são peça fundamental na identificação e notificação das RAM.

Considerações Finais

A prevalência de RAM em pacientes em regime de internação foi de 0,87% e a prevalência global de 0,17%, o que representa uma RAM para cada 588 atendimentos realizados. As principais classes de medicamentos que desencadearam os eventos foram os antibacterianos, seguidos dos anti-inflamatórios, antineoplásicos, meios de contrastes e analgésicos opioides. Já o principal sinal e sintoma e ou reação apresentada, desencadeada pelas cinco principais classes de medicamentos, foi o prurido.

Referências

1. Mota DM, Vigo Á, Kuchenbecker RS. Evolução e elementos-chave do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância

- Sanitária. Cad Saúde Pública. 2018; 34(10):e00000218.
2. Ministério da Saúde (BR), Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - 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: Seção 1, pág. 64. 29 jul. 2020.
 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.* 2015; 4:295-305.
 4. Artigo 1 Melo JRR, Duarte EC, Moraes MV, Fleck K, Silva ASN, Arrais PSD. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cad Saude Publica.* 2021; 37(1).
 5. Modesto ACF, Ferreira TXAM, Provin MP, Amaral RG, Lima DM. Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância: Conhecimentos e Condutas de Profissionais de Saúde de um Hospital da Rede Sentinela. *Rev Bras Educ Med.* 2016; 40(3):401-10.
 6. Moro, Invernizzi N. A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos. *História, Ciências, Saúde - Manguinhos.* 2017; 24(3):603-22.
 7. Blog de HCS-Manguinhos. O desastre da talidomida segundo o Jornal do Médico, de Portugal. Rio de Janeiro: 08 jul. 2020. Disponível em: <<http://www.revistahcsm.coc.fiocruz.br/o-desastre-da-talidomida-segundo-o-jornal-do-medico-de-portugal>>. Acesso em 8 jan 2021.
 8. Moraes JC, Nunes FDD, Coeli-Lacchini FB, Miyazaki AHL, Flória-Santos M, Lacchini R. Nurse empowerment through Pharmacogenetics. *Rev Latino Am Enferm.* 2020; 28:e3265.
 9. Thomas D, Klika C. Pharmacovigilance Systems. In: Thomas D. *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research.* Elsevier Inc. 2019; 215-225.
 10. Batista J, Silva DP, Cruz EDA. Aplicação e desempenho de rastreadores para detecção de eventos adversos cirúrgicos. *Texto Contexto Enferm.* 2020; 29:e20190163.
 11. Behera SK, Das S, Xavier AS, Velupula S, Sandhiya S. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40(4):903-10.
 12. Macedo RS, Bohomol E. Análise da estrutura organizacional do Núcleo de Segurança do Paciente dos hospitais da Rede Sentinela *Rev Gaúcha Enferm.* 2019; 40(esp):e20180264.
 13. Ribeiro MR, Motta AA, Marcondes-Fonseca LA, Kalil-Filho J, Giavina-Bianchi P. Increase of 10% in the rate of adverse drug reactions for each drug administered in hospitalized patients. *Clinics.* 2018; 73(8):1-6.
 14. Botelho SF, Reis AMM. Planos de minimização de riscos em farmacovigilância: uma ação de saúde pública para promoção da segurança de medicamentos. *Ciênc Saúde Coletiva* 2015; 20:3897-905.
 15. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de Farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de usos humano. Diário Oficial da União. 2009.
 16. World Health Organization (WHO). The importance of Pharmacovigilance. UK: WHO. 2002.
 17. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. 1981; 30(2):239-45.
 18. Castilho DEC, Silva AEBC, Gimenes FRE, Nunes RLS, Pires ACAC, Bernardes CA. Factors related to the patient safety climate in an emergency hospital. *Rev Latino Am Enferm.* 2020; 28:e3273.
 19. Varallo FR, Pagotto C, Mastroianni PC, Dagli-Hernandez C, Nadai TR, Herdeiro MT. Confounding Variables and the Performance of Triggers in Detecting Unreported Adverse Drug Reactions. *Clin Ther.* 2017; 39(4):686-696.
 20. Pinheiro, HCG, Pepe VLE. Reações adversas a medicamentos: conhecimento e atitudes dos profissionais de saúde em um hospital-sentinela de ensino do Ceará-Brasil, 2008. *Epidemiol Serv Saúde.* 2011; 20(1):57-64.

21. Cabral FF, Pereira MB, Borges KDM, Passos ACB, Francelino EV, Monteiro MP, et al. Eventos adversos a medicamentos no tratamento da covid-19 no Ceará. *Cadernos ESP/CE*. 2020; 14(esp. 1):30-7.
22. Melo JRR, Duarte EC, Ferreira KA, Gonçalves YS, Moraes MV, Arrais PSD. Assessment of Knowledge, Attitude and Practice of Pharmacovigilance among Healthcare Professionals in Brazil. *J Young Pharm*. 2020; 12(3):255-60.
23. Shanko H, Abdela J. Knowledge, attitudes, and practices of health care professionals toward adverse drug reaction reporting in Hiwot Fana Specialized University Hospital, Harar, Eastern Ethiopia: a cross-sectional study. *Hosp Pharm*. 2018; 53(3):177-87.
24. Mota DM, Vigo Á, Kuchenbecker RS. Adverse drug reactions reported to the Brazilian pharmacovigilance system from 2008 to 2013: Descriptive study. *Cad Saúde Pública*. 2019; 35(8):1-14.
25. Ampadu HH, Hoekman J, Bruin ML, Pal SN, Olsson S, Sartori D, et al. Adverse drug reaction reporting in Africa and a comparison of individual case safety report characteristics between Africa and the rest of the world: analyses of spontaneous reports in VigiBase. *Drug Saf* 2016; 39:335-45.
26. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Institute for Safe Medication Practices List of High-Alert Medications in Acute Care Settings. 2018. Disponível em: <<https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-08/highAlert2018-Acute-Final.pdf>>. Acesso em 8 jan 2021.