

# Análise das reações adversas notificadas espontaneamente por farmacêuticos em um hospital de ensino do Ceará

*Analysis of adverse reactions reported spontaneously by pharmacists in a teaching hospital in Ceará*

Recebido em: 29/1/2024

Aceito em: 2/1/2026

Ingrid Peixoto Furtado<sup>1</sup>, Andreína Fontenele Teixeira<sup>1</sup>, Júlio César Castro Silva<sup>1</sup>,  
Maria Gabrielle Oliveira e Silva Linhares<sup>1</sup>, Patrícia Bastos Luz<sup>2</sup>, Luciana Mabel Ferreira  
Vasconcelos Félix<sup>1</sup>, José Martins de Alcantara Neto<sup>1</sup>, Alisson Menezes Araújo Lima<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitário Walter Cantídio R. Pastor Samuel Munguba, 1290 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-372, <sup>2</sup>Instituto Doutor José Frota R. Barão do Rio Branco, 1816 - Centro, Fortaleza - CE, 60025-061, <sup>3</sup>Maternidade Escola Assis Chateaubriand Rua Coronel Nunes de Melo, s/n - Rodolfo Teófilo - CEP 60430-270 - Fortaleza - CE

E-mail: [ingridpfurtado@gmail.com](mailto:ingridpfurtado@gmail.com)

## RESUMO

A farmacovigilância tem como um dos principais objetivos a detecção de reações adversas a medicamentos (RAM), que são consideradas um grave problema de saúde pública contribuindo para o aumento da morbimortalidade. O método mais empregado pela farmacovigilância para identificar RAM é a notificação espontânea, devido à sua simplicidade e baixo custo. Esse estudo teve por objetivo analisar as RAM notificadas por farmacêuticos em um hospital de ensino. Foi realizado um estudo transversal, descritivo, do tipo retrospectivo, onde foram coletadas informações sobre RAM notificadas por farmacêuticos ao Núcleo de Segurança do paciente no período de 01 de janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2022. CEP/HUWC: 5.409.579. Das 172 RAM notificadas, 140 (81%) foram realizadas por farmacêuticos, correspondendo a 73 pacientes, 56,1% (43) do sexo feminino, com média de idade de 45,9 anos, 48,6% (68) estava internada em enfermarias clínicas. A maioria das RAM (30,7%, N= 43) promoveram distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos, a reação mais frequente foi o prurido 16,4% (23). Quanto à classificação ATC, os medicamentos anti-infecciosos para uso sistêmico receberam 90 notificações (62,1%), sendo o mais prevalente nas notificações a polimixina B 17,1% (24). Quanto à causalidade, 70,7% (99) das RAM foram consideradas possíveis e quanto à gravidade 121 (86,4%) foram leves. Um dos principais fatores limitantes do estudo foi a subnotificação. Nesse cenário o farmacêutico se destaca, por ser um profissional de saúde que realiza muitas notificações de RAM espontaneamente, contribuindo para o aumento da segurança do paciente.

**Palavras-chave:** Farmacovigilância; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos; Farmacêuticos.

## ABSTRACT

Pharmacovigilance has as one of its main objectives the detection of adverse drug reactions (ADR), which are considered a serious public health problem contributing to increased morbidity and mortality. The method most used by pharmacovigilance to identify ADR is spontaneous reporting, due to its simplicity and low cost. This study aimed to analyze ADRs reported by pharmacists in a teaching hospital. A cross-sec-

tional, descriptive, retrospective study was carried out, where information was collected on ADRs reported by pharmacists to the Patient Safety Center from January 1, 2020 to December 31, 2022. CEP/HUWC: 5,409,579. Of the 172 ADRs reported, 140 (81%) were performed by pharmacists, corresponding to 73 patients, 56.1% (43) female, with a mean age of 45.9 years, 48.6% (68) were hospitalized in clinical wards. The majority of ADRs (30.7%, N= 43) promoted disorders of the cutaneous and subcutaneous tissues, the most frequent reaction was pruritus 16.4% (23). Regarding the ATC classification, anti-infective drugs for systemic use received 90 notifications (62.1%), with polymyxin B being the most prevalent in notifications, 17.1% (24). Regarding causality, 70.7% (99) of ADRs were considered possible and regarding severity, 121 (86.4%) were mild. One of the main limiting factors of the study was underreporting. In this scenario, the pharmacist stands out as a healthcare professional who spontaneously reports many adverse drug reactions (ADRs), contributing to increased patient safety.

**Keywords:** Pharmacovigilance; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Pharmacists.

## INTRODUÇÃO

A farmacovigilância é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos”. Esse conceito abrange todo e qualquer evento adverso relacionado à medicamentos (EA), que são agravos à saúde de um paciente que podem estar presentes durante o tratamento medicamentoso. São exemplos de EA: erros de medicação, desvio de qualidade dos medicamentos, reações adversas a medicamentos (RAM), interações medicamentosas e intoxicações (1, 2).

Um dos principais objetivos da farmacovigilância é a detecção de RAM, que são quaisquer respostas prejudiciais ou indesejáveis e não intencionais que ocorrem com medicamentos em doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas (3).

As RAM são consideradas um grave problema de saúde pública, podem prolongar o tempo de internação do paciente, contribuem para o aumento da morbimortalidade e de gastos para o paciente e sistemas de saúde. São consideradas a quarta causa de óbito nos Estados Unidos, estimando-se uma mortalidade de cerca de 100.000 pessoas por ano. Os estudos internacionais relatam uma prevalência de 10% a 30% dessas reações durante a hospitalização. No Brasil, os estudos sobre o tema ainda são escassos, e os trabalhos publicados geralmente são limitados a hospitais de ensino (4). O engajamento dos profissionais de saúde na execução de

atividades de farmacovigilância é fundamental para a garantia do uso racional de medicamentos. Nesse contexto, o profissional farmacêutico se faz fundamental para a promoção do uso racional de medicamentos, a fim de otimizar a farmacoterapia e evitar efeitos adversos, auxiliando assim na implementação da farmacovigilância (5).

O método mais empregado pela farmacovigilância para identificar RAM é a notificação voluntária ou espontânea, que consiste na notificação por profissionais de saúde ou por pacientes, de reações adversas a medicamentos que tenham presenciado e/ou apresentado (6). As principais vantagens desse método são o baixo custo, metodologia simples e a elevada sensibilidade para detectar RAM novas, raras ou graves, porém sua principal desvantagem é a subnotificação (7).

A notificação espontânea conduz à melhoria da segurança no uso de medicamentos através da detecção precoce de RAM. Nos Estados Unidos da América, os profissionais farmacêuticos são reconhecidos como um dos profissionais de cuidados em saúde mais importantes na notificação espontânea (8).

Além disso, este é um método gerador de hipóteses, que detecta os eventos adversos de medicamentos recentemente autorizados pela vigilância sanitária, monitoriza a frequência de eventos anteriormente identificados e possibilita a caracterização da população com risco elevado para RAM, como idosos e grávidas (9).

Porém, apenas 5% dos eventos adversos são detectados através da notificação voluntária no ambiente hospitalar. Contribuem para essa baixa detecção a dificuldade em definir a causalidade do evento e a cultura de punição dos profissionais pela instituição (10).

No Brasil, para realizar a notificação, é necessário que o notificador preencha um formulário de notificação fornecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), através do sistema VigiMed, que é um sistema informatizado disponível na internet, cujo preenchimento é possível após cadastro de acordo com a categoria do notificante. O VigiMed tem como propósito fortalecer a vigilância pós-uso/pós-comercialização dos produtos supra listados; e é atualmente a principal fonte de informação em farmacovigilância (11).

Nos hospitais sob gestão da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), é disponibilizado um Software de notificações online de incidentes em saúde, queixas técnicas, doenças e agravos de notificação compulsória, chamado de Aplicativo de Vigilância em Saúde e Gestão de Riscos Assistenciais Hospitalares (VIGIHOSP), que é uma ferramenta de gestão de riscos voltada para a qualidade e segurança do paciente, funciona como um software de identificação, avaliação, análise e tratamento, comunicação e monitorização de riscos, incidentes em saúde, queixas técnicas e doenças e agravos de notificação compulsória. Através desse software os profissionais dessas instituições realizam as notificações das RAM que são posteriormente analisadas pela farmacovigilância do Núcleo de Segurança do Paciente (NSP).

Devido ao impacto negativo das RAM no âmbito clínico, humanístico e econômico, é imprescindível conhecer o perfil das RAM prevalentes em uma instituição, a notificação espontânea, por ser o método mais empregado em farmacovigilância devido sua simplicidade e baixo custo, possui alto valor para o monitoramento das RAM em instituições hospitalares, permitindo através de seus dados a identificação das RAM mais prevalentes para adoção de medidas que aumentem a segurança dos pacientes nessas instituições, podendo assim, contribuir para otimização de desfechos clínicos. Tendo isso em vista, este estudo teve como objetivo analisar o perfil das RAM notificadas por farmacêuticos em um hospital de ensino do Ceará.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, descritivo, do tipo retrospectivo, onde foram coletadas informações sobre reações adversas à medicamentos notificadas por farmacêuticos através do Aplicativo

de Vigilância em Saúde e Gestão de Riscos Assistenciais Hospitalares (VIGIHOSP) ao Núcleo de Segurança do paciente de um hospital de ensino do Ceará no período de 01 de janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2022.

O presente estudo foi desenvolvido no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), localizado em Fortaleza - Ceará, unidade de assistência, ensino e pesquisa, que em conjunto com a Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) forma o complexo Hospitalar da UFC, sob gestão da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) e atende gratuitamente a população, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). O HUWC dispõe de 197 leitos, sendo 16 em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), 8 salas cirúrgicas, 6 salas de recuperação e 4 leitos de hospital-dia. Apresenta-se como um serviço terciário de referência, para onde são encaminhados pacientes portadores de várias doenças, das mais diversas especialidades clínicas e cirúrgicas (cardiologia, endocrinologia, dermatologia, cirurgia geral, cirurgia oncológica, coloproctologia, geriatria, pediatria, dentre outras). O hospital faz parte da rede de Hospitais Sentinela para subsidiar o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, este tem o objetivo de obter informações qualificadas e criar um ambiente hospitalar favorável ao envolvimento de ações de vigilância sanitária.

O estudo avaliou os dados dos pacientes internados no HUWC que apresentaram suspeita de reação adversa notificada no sistema VIGIHOSP por farmacêuticos no período de 01 de janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2022. Para a coleta dos dados utilizou-se a planilha de Excel fornecida pelo Núcleo de Segurança do Paciente (NSP) do hospital com os dados compilados e registrados das notificações de farmacovigilância, onde foram filtradas as notificações realizadas por farmacêuticos no período do estudo. Extraíram-se dados sobre nome do paciente, número do prontuário, idade, gênero, número da notificação, reação adversa, medicamento suspeito e local de internação.

Os grupos de reações adversas foram classificados pelo NSP utilizando o Dicionário Médico de Atividades Regulatórias (MedDRA), versão 26.1 de 2023 (terminologia preferida da reação: sistema-órgão-classe - SOC). A avaliação das reações quanto a causalidade foi feita pelo NSP utilizando o algoritmo de Naranjo que permite a identificação da

relação causal entre os medicamentos e as reações adversas aos medicamentos, as reações foram classificadas em: duvidosa, possível, provável ou definida. A gravidade foi avaliada pelo NSP utilizando a classificação da OMS, onde as RAM podem ser classificadas em leve, moderada, grave e letal. Os medicamentos foram classificados conforme o sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (ATC).

**Critérios de inclusão:** pacientes com idade a partir de 18 anos que apresentaram suspeita de RAM notificada por farmacêuticos e registrada na planilha de Excel de farmacovigilância do NSP no período do estudo.

**Critérios de exclusão:** notificações sem registro do número da notificação na planilha de Excel, notificações de RAM não realizadas por farmacêuticos, notificações de outros EAM que não se encaixassem em RAM.

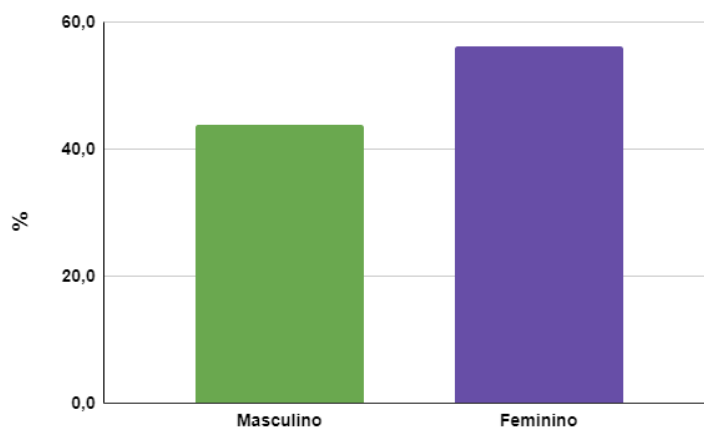
Todas as variáveis do estudo foram analisadas descritivamente por frequência absoluta e relativa.

O projeto de pesquisa foi submetido à avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio (CEP/HUWC) com número de aprovação: 5.409.579.

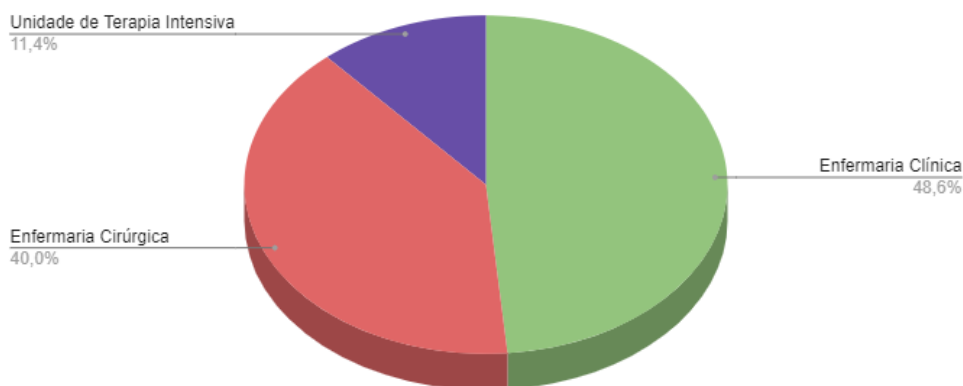
## RESULTADOS

Foram identificadas 172 reações adversas suspeitas notificadas no período estudado, sendo 140 por profissionais farmacêuticos, correspondendo a 73 pacientes, média de 1,9 RAM/paciente e média de 46,6 notificações por farmacêuticos por ano. Destes, 56,1% (43) eram do sexo feminino e 43,9% (32) do sexo masculino (Gráfico 1), com média de idade de 45,9 anos, variando de 19 a 84 anos. Quanto ao local da internação, 48,6% (68) dos pacientes estavam internados em enfermarias clínicas, 40% (56) em enfermarias cirúrgicas e 11,4% (16) em Unidades de Tratamento Intensivo (Gráfico 2).

**Gráfico 1.** Distribuição de suspeitas de reações adversas a medicamentos quanto ao gênero.



**Gráfico 2.** Distribuições de suspeitas de reações adversas a medicamentos por local de internação.



Em relação às reações adversas, conforme a classificação MedDRA, os principais grupos, por SOC, segundo o local de manifestação da reação nos pacientes, foram: 30,7% (43) distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos, 20,7% (24) distúrbios do sistema nervoso e 15% (21) distúrbios gastrointestinais conforme ilustrado na Tabela 1.

**Tabela 1-** Distribuição das reações relatadas nas notificações segundo a classificação do Dicionário Médico de Atividades Regulatórias (MedDRA, versão 26.1 de 2023) (terminologia preferida da reação - sistema-órgão-classe - SOC). (N = 140).

Principais SOC envolvidos	N	%
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	43	30,7
Distúrbios do sistema nervoso	29	20,7
Distúrbios gastrointestinais	21	15,0
Exames complementares de diagnóstico	14	10,0
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	12	8,6
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	5	3,6
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	4	2,9
Distúrbios oculares	3	2,1
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	3	2,1
Distúrbios psiquiátricos	2	1,4
Distúrbios Vasculares	2	1,4
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	1	0,7
Distúrbios cardíacos	1	0,7
<b>Total</b>	<b>140</b>	<b>100</b>

As RAM mais frequentes foram: prurido 16,4% (23), parestesia 10% (14) e rash cutâneo 6,4% (9) (Tabela 2). As reações classificadas como “Outros” correspondem a reações que foram notificadas apenas uma vez no período do estudo, como por exemplo acatisia, anemia, aumento de CPK, broncoespasmo, cianose, delirium, conjuntivite, crises convulsivas, dentre outras. Quanto à classificação ATC, os medicamentos do grupo J (anti-infecciosos para uso sistêmico) receberam 90 notificações (62,1%), seguidos pelo grupo L (antineoplásicos e agentes imunomoduladores) com 17 (11,7%) e grupos N (sistema nervoso) e A (trato gastrointestinal e metabolismo) cada um com 13 notificações (9%) (Tabela 3).

**Tabela 2-** Distribuição das suspeitas de reações adversas.

Reação Adversa	N	%
Prurido	23	16,4
Parestesia	14	10,0
Rash cutâneo	9	6,4
Emese	6	4,3
Náuseas	6	4,3
Tremor	6	4,3
Diarreia	4	2,9
Edema	4	2,9

Reação Adversa	N	%
Eosinofilia	4	2,9
Calafrios	3	2,1
Elevação de TGO	3	2,1
Elevação de TGP	3	2,1
Eritema	3	2,1
Edema periorbital	2	1,4
Febre	2	1,4
Hipernatremia	2	1,4
Hipotensão	2	1,4
Nefrotoxicidade	2	1,4
Neurotoxicidade	2	1,4
Plaquetopenia	2	1,4
Sudorese	2	1,4
Visão turva	2	1,4
Outros	34	24,3
<b>Total</b>	<b>140</b>	<b>100,0</b>

**Tabela 3-** Classificação dos fármacos suspeitos notificados, de acordo com o primeiro nível da Classificação Anatomical Therapeutical Chemical (ATC).

Classificação ATC	N	%
J (Antiinfeciosos de uso sistêmico)	90	62,1
L (Agentes antineoplásicos e imunomoduladores)	17	11,7
A (Trato gastrointestinal e metabólico)	13	9,0
N (Sistema nervoso)	13	9,0
H (Preparações hormonais sistêmicas)	6	4,1
B (Sangue e órgãos formadores de sangue)	4	2,8
C (Sistema cardiovascular)	1	0,7
R (Sistema respiratório)	1	0,7
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

Foram relatados 42 medicamentos, sendo os mais envolvidos nas suspeitas de RAM: polimixina B 17,1% (24), vancomicina 12,1% (17) e anfotericina B 7,1% (10) conforme ilustrado na Tabela 4.

Os principais sistemas acometidos nas suspeitas de reações segundo a classificação MedDRA (terminologia preferida SOC) por polimixina B foram distúrbios do sistema nervoso com 58% (14) das 24 RAM por este medicamento, com parestesia (41%) e neurotoxicidade (8%) sendo as principais reações apresentadas; e distúrbios dos tecidos cutâ-

neos e subcutâneos com 25% (6) das RAM, com prurido (5) sendo a reação mais prevalente. Quanto à vancomicina, o principal sistema acometido foram os tecidos cutâneos e subcutâneos (64%) devido a apresentação de prurido (35%) e rash (17%). A anfotericina B foi suspeita de promover, em sua maioria, distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração com 60% (6) das reações suspeitas por esse medicamento, principalmente relacionada ao aparecimento de calafrios com 30% (3) reações das 10 relacionadas a esse medicamento (Tabela 5).

**Tabela 4-** Frequência dos fármacos suspeitos de envolvimento nas RAM notificadas.

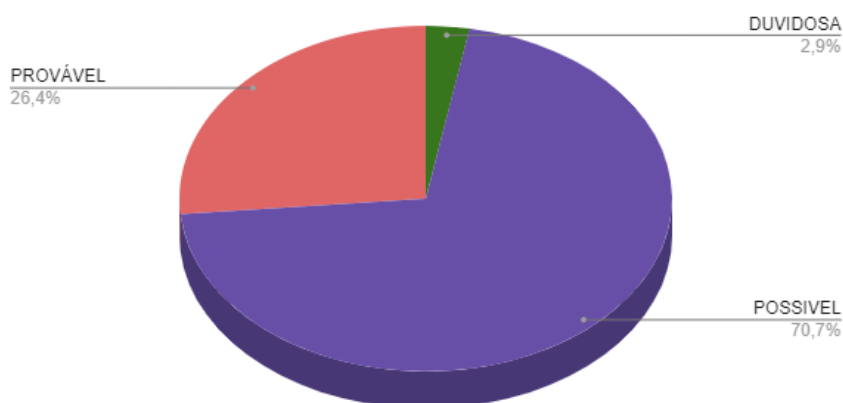
Fármacos	N	%
Polimixina B	24	17,1
Vancomicina	17	12,1
Anfotericina B	10	7,1
Piperacilina +Tazobactam	9	6,4
Citarabina	6	4,3
Tramadol	6	4,3
Manitol 20%	5	3,6
Metronidazol	5	3,6
Bromoprida	5	3,6
Anidulafungina	4	2,9
Sulfametoxazol + Trimetoprima	4	2,9
Ciclofosfamida	3	2,1
Enoxaparina	3	2,1
Linezolida	3	2,1
Micofenolato de Sódio	3	2,1
Prednisona	3	2,1
Dexametasona	3	2,1
Escopolamina	2	1,4
Fenitoína	2	1,4
Isoniazida	2	1,4
Tacrolimo	2	1,4
Tigeciclina	2	1,4
Voriconazol	2	1,4
Meropeném	2	1,4
Outros	18	12,9
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

A avaliação da causalidade demonstrou que das 140 RAM notificadas, 70,7% (99) foram classificadas como possíveis, 26,4% (37) como prováveis e 2,9% (4) como duvidosas (Gráfico 3).

**Tabela 5-** Principais fármacos suspeitos, sistemas acometidos (grupos SOC das reações segundo a classificação MedDRA, versão 26.1 de 2023) e reações adversas apresentadas.

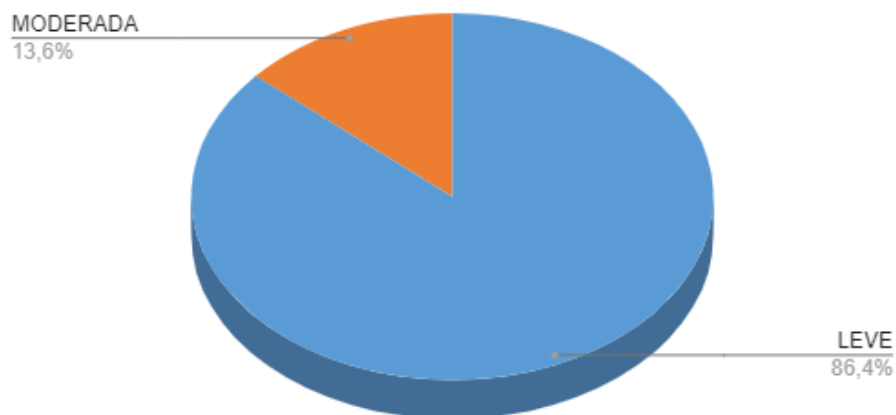
Fármacos	N	MedDRA - SOC	N	%	Reação Adversa	N	%
Polimixina B	24	Distúrbios do sistema nervoso	14	58	Parestesia	10	41
					Neurotoxicidade	2	8
		Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	6	25	Prurido	5	21
Vancomicina	17	Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	11	64	Prurido	6	35
					Rash	3	17
Anfotericina B	10	Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	6	60	Calafrios	3	30
<b>Total</b>	<b>51</b>						

**Gráfico 3.** Classificação das RAM quanto à causalidade (Naranjo)



Em relação à gravidade, 121 (86,4%) foram consideradas leves e 19 (13,6%) moderadas, nenhuma RAM foi classificada como grave (Gráfico 4).

**Gráfico 4.** Classificação das RAMs quanto à gravidade (OMS)



## DISCUSSÃO

O presente estudo buscou definir o perfil das reações adversas notificadas espontaneamente por farmacêuticos em um hospital de ensino no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2022, apresentando os tipos de eventos adversos mais comuns, os medicamentos mais envolvidos, a causalidade e a gravidade. Destaca-se que as RAM mais notificadas foram prurido, parestesia e rash cutâneo, envolvendo principalmente antimicrobianos (polimixina B, vancomicina e anfotericina B). Sendo a maioria classificada como possível e de gravidade leve.

Com relação à quantidade de notificações, foram identificadas 172 notificações de RAM suspeitas no período, sendo 140 realizadas por farmacêuticos, com média de 46,6 notificações por ano. No estudo de Lima e Cols (2021), realizado em um hospital em Minas Gerais com 136 leitos, que abrangeu um período de 5 anos, foram constatadas 255 notificações realizadas por diferentes profissionais de saúde com média de 51 notificações por ano, o número de notificações considerado alto pelos autores ao comparar com os estudos de Duarte e Cols (2014), realizado em um hospital da Paraíba com 137 leitos, onde foram identificadas 171 notificações em 5 anos (34,2 notificações por ano) e com estudo de Valdez-Ramírez e Cols (2020) com 137 notificações em 6 anos (22,8 notificações por ano). Tendo em vista esses resultados, pode-se inferir que a quantidade de notificações realizadas no HUWC foi alta, considerando o período de tempo analisado menor, apenas 3 anos, a média de notificações por ano, a quantidade de leitos semelhante entre os hospitais estudados (hospitais de médio porte), e que foram analisadas apenas as notificações realizadas por farmacêuticos.

A literatura internacional ressalta a variação considerável da prevalência/incidência de RAM entre estudos conforme a metodologia utilizada, faixa etária dos pacientes e definição de eventos. Uma revisão sistemática de estudos prospectivos relatou que as RAMs podem ocorrer em 16,88% dos pacientes hospitalizados (IC95%: 13,56%, 20,21%), mas ressaltou a heterogeneidade significativa entre os estudos ( $I^2 = 99\%$ ) (43). Outro estudo, de caráter observacional realizado em uma população de idosos hospitalizados, identificou que cerca de 13% dos pacientes internados apresentaram RAM du-

rante a estadia (44). Um trabalho realizado na Etiópia relatou uma incidência de 36,4 RAM (IC 95%, 30,1–43,6) por 100 internações e 20,5 RAM (IC 95%, 16,9–24,6) por 1000 pessoas-dia (45).

Sabe-se que a subnotificação ainda é um problema a ser superado no Brasil e no mundo, sendo necessária a utilização de metodologias de busca ativa de RAM e capacitação de profissionais de saúde para detecção e notificação dessas reações. Estudos que avaliaram fatores que contribuem para a subnotificação, mencionam, dentre os principais fatores, a percepção dos profissionais de que os casos a serem notificados devem ser apoiados por evidências de causalidade e/ou de que um caso não pode contribuir muito e/ou de que somente medicamentos seguros são aprovados para comercialização; além de lacunas de conhecimento e treinamento; problemas com conflitos potenciais (receio de questões legais); questões relacionadas ao local/regional sistemas de farmacovigilância; atitudes em relação aos relatórios de RAM (falta de interesse/entusiasmo em reportar); falta de tempo para atividades clínicas de rotina; e falta de incentivos para relatar RAM (14).

Os principais facilitadores para aumentar a notificação de RAM segundo Cheema e Cols (2017) foram treinamento e informação sobre o que reportar (63,0%) e acesso à tecnologia da informação para relatar (61,6%).

Algumas estratégias que podem ser desenvolvidas para superar a subnotificação nos serviços de saúde são treinamento em identificação de RAM, educação continuada de profissionais de saúde para identificação e notificação de RAM e disponibilização de material educativo, que podem ser desenvolvidos pelo núcleo de segurança do paciente periodicamente. A adição da disciplina de farmacovigilância ao currículo da graduação de farmácia é uma estratégia a ser considerada, tendo em vista que os farmacêuticos sairiam da graduação habilitados para identificação de sinais e sintomas de RAM, além dos principais medicamentos envolvidos (16).

A implantação da busca ativa em prontuário é uma estratégia que pode aumentar a identificação e notificação de RAM em serviços de saúde, pois realiza a identificação retrospectiva de RAM não notificadas. Uma das formas de realizar busca ativa é através do uso da metodologia *Trigger Tool*, que consiste na busca retrospectiva nos prontuários

dos pacientes, utilizando “gatilhos” para detectar reações adversas. Os gatilhos são indicativos ou evidências registradas em prontuário que direcionam a possibilidade de ocorrência de algum evento adverso durante o tratamento medicamentoso do paciente. A prescrição de fármacos específicos, geralmente antídotos, alterações de exames laboratoriais, suspensões abruptas de medicamentos, são utilizados como gatilhos para direcionar a pesquisa nos prontuários (17).

Os profissionais farmacêuticos são os profissionais de saúde que mais notificam suspeitas de RAM no Brasil, como pode-se perceber pelos trabalhos de Melo e Cols (2021) com 81,8% das notificações feitas por farmacêuticos e de Cabral e Cols (2020) com 98,8%. Estudo de revisão sistemática realizado nos Estados Unidos identificou, também, os farmacêuticos como os principais notificadores de suspeitas de RAM nesse país (20). O maior engajamento dos farmacêuticos em atividades de farmacovigilância e maior conhecimento sobre essas atividades pode explicar a contribuição majoritária desses profissionais nas notificações espontâneas como demonstrado em estudo de Melo e Cols (2020) que avaliou conhecimento, atitude e prática de farmacovigilância entre profissionais de saúde no Brasil; e no estudo de Shanko e Cols (2018) que mediu as mesmas habilidades em profissionais de saúde da Etiópia.

Segundo a RDC Nº 44 de 2012 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências, é dever do farmacêutico contribuir para a farmacovigilância, notificando a ocorrência ou suspeita de evento adverso ou queixa técnica às autoridades sanitárias. A resolução Nº 675 de 2019 do Conselho Federal de Farmácia, regulamenta as atribuições do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva, e dá outras providências, coloca como atribuição do farmacêutico intensivista identificar e notificar possíveis reações adversas a medicamentos (RAM) no contexto da UTI, e promover estratégias de prevenção e resolução.

Outro resultado avaliado neste trabalho foi a prevalência de RAM por gênero, tendo como resultado uma maior prevalência de RAM em pacientes

do sexo feminino (56,1%). No trabalho de Patton (2018) um dos principais fatores predisponentes a RAM também foi o gênero feminino, fato que pode ser justificado pelas diferenças hormonais e maior consumo de medicamentos. A média de idade de 45,9 anos dos pacientes avaliados neste estudo, foi semelhante à encontrada no trabalho de Lima e Cols (2021) no qual a mediana de idade dos pacientes que experimentaram RAM foi de 49 anos, e no de Martins e Cols (2017), com média de idade de 51,8 anos.

Quanto ao local de internação, a maioria dos pacientes (48,8%) estava em enfermarias clínicas, seguida por enfermarias cirúrgicas (40%) e UTI (11,4%). Resultados semelhantes também foram encontrados no estudo de Lima e Cols (2021), onde a unidade de internação com mais casos de suspeita de RAM foi a clínica médica com 43,9% e a UTI com menor número (14,5%), e no trabalho de Ribeiro (2015) com 30% dos pacientes acometidos internados em enfermaria da clínica médica. Esse dado pode ser explicado pelas características dos pacientes internados no setor, que geralmente possuem maior número de doenças crônicas e polimedicação (4).

O menor número de notificações em pacientes internados em UTIs pode ser explicado pela subnotificação das suspeitas de RAM devido a estas serem bastante associadas pelos profissionais de saúde ao quadro clínico dos pacientes, e não ao tratamento medicamentoso. Um estudo que avaliou a aplicação de *trigger tools* para detecção de RAM em UTI durante um ano, demonstrou que nenhuma notificação espontânea de RAM foi realizada no período estudado, sendo 100% das RAM (N=85) identificadas através de *trigger tools*, o que demonstra a alta subnotificação nessa unidade de internação e a necessidade de aplicação de metodologia de busca ativa para a identificação das mesmas (28).

As principais manifestações clínicas foram os distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo (30,7%), distúrbios do sistema nervoso (20,7%) e distúrbios gastrointestinais (15%), destacando-se o prurido (16,3%), a parestesia (10%) e o rash cutâneo (6,4%). No estudo de Lima e Cols (2021), resultados semelhantes foram encontrados: o sistema tegumentar foi o mais afetado, sendo responsável por 36,3% das reações, destacando-se prurido (42%) e rash cutâneo (21%), seguidos por distúrbios cardiovasculares (13,7%) e alterações no sistema nervoso central e

periférico (12,8%). Oliveira e Cols (2018), também identificaram o sistema tegumentar como sendo o mais afetado pelas RAM, sendo responsável por 33,1% dos sintomas. Na coorte de Camargo (2005), as reações mais prevalentes acometeram principalmente o sistema gastrointestinal e sistema cutâneo com 31,3% e 18,9% das RAM identificadas, respectivamente. As reações dermatológicas são predominantes, provavelmente, por serem de fácil visualização e de serem percebidas pelos pacientes.

Quanto aos medicamentos suspeitos mais prevalentes nas RAM, os anti-infecciosos de uso sistêmico foram os mais envolvidos com 62,1% das reações notificadas. Essa classe medicamentosa se destaca como a principal por causar RAM em vários estudos, como no realizado por Martins e Cols (2017) em um hospital sentinela de Fortaleza, no qual 55,8% dos casos de RAM foram relacionadas a essa classe de medicamentos, e no estudo de Lima e Cols (2021) com 44,6% das notificações. A alta prevalência de suspeitas de RAM notificadas envolvendo antimicrobianos se deve ao fato de que muitos pacientes recebem esses medicamentos ao longo de sua internação, muitas vezes são expostos a protocolos de tratamento prolongados e/ou esquemas de politerapia, o que se torna um fator agravante para ocorrência de EA, além de pertencerem a uma das classes de medicamentos cujo monitoramento profissionais de saúde é mais rigoroso quanto ao aparecimento de RAM (4).

O medicamento mais frequentemente suspeito de envolvimento em RAM foi a polimixina B com 17,1%, seguida pela vancomicina com 12,1%. A vancomicina foi o medicamento suspeito mais envolvido em RAM no estudo de Loução e Cols (2018) em um hospital do Paraná com 8,3% dos casos. Este fato, que se repete em outras publicações, pode estar relacionado com o tempo de infusão do fármaco, que está diretamente relacionado ao aparecimento de reações cutâneas infusionais (4).

A vancomicina é um fármaco irritante e sua administração requer alguns cuidados como diluição em soro fisiológico ou glicosado 5%, concentração de 2,5 a 5mg/mL e tempo de infusão mínimo de 60 minutos para evitar a “síndrome do pescoço vermelho” efeito adverso que ocorre se o medicamento for infundido de forma rápida, além de poder causar flebite química (32). Um estudo que avaliou erros de administração de vancomicina em enfermarias

cirúrgicas de um hospital universitário, identificou que ocorreram erros em 85% das administrações deste medicamento, os quais foram principalmente relacionados a concentração aumentadas e tempo de infusão incorreto em 72% das ocasiões (33).

As principais manifestações apresentadas nas suspeitas de RAM por este medicamento foram prurido (35%) e rash (17%), que são sintomas comumente causados por erros de prescrição e/ou administração, portanto é possível que algumas notificações de RAM relacionadas a esse medicamento tenham sido classificadas erroneamente como RAM pelo NSP, pois podem ter ocorrido devido a erro de medicação. É importante destacar que as RAM diferem conceitualmente dos erros de medicação, uma vez que estes últimos estão relacionados a falhas no processo de uso do medicamento, o que pode ter levado à superestimação de eventos leves e consequentemente a erros na classificação de gravidade e causalidade (42). Essa limitação reforça a necessidade de estratégias institucionais para aprimorar a distinção entre esses eventos no processo de notificação.

As polimixinas foram introduzidas na prática clínica há mais de 50 anos, desde aquela época já se sabia que as principais RAM associadas ao seu uso eram a nefrotoxicidade e a neurotoxicidade, devido ao surgimento de novos antimicrobianos, o uso dessa classe de medicamentos para tratar infecções bacterianas caiu em desuso por um tempo, retornando recentemente devido ao surgimento de bactérias multirresistentes (34). Neste estudo a polimixina B foi o medicamento suspeito mais envolvido nas RAM, o que pode ser justificado pelo consumo deste medicamento no HUWC e/ou pelo perfil de resistência microbiológica, mas seriam necessárias análises adicionais para esclarecer essa causalidade, tendo em vista que não é um medicamento tão frequentemente relatado nas RAM em outras instituições hospitalares, à exemplo do estudo de Loução e Cols (2015) com apenas 1,7% das RAM notificadas.

As principais suspeitas de reações por polimixina B apresentadas pelos pacientes estudados foram parestesia (41%), neurotoxicidade (8%) e prurido (21%), que podem ocorrer tanto por erro de medicação quanto por reação adversa a medicamento. Esse antibiótico é bastante associado à flebite infusional, principalmente relacionada ao volume de diluente utilizado e tempo de infusão,

sendo descrita em alguns estudos como um dos medicamentos mais envolvidos em reações infusionais, como no trabalho de Lavich (2019). Essa reação pode ocorrer devido a erros de prescrição e/ou administração, portanto não sendo classificadas como RAM e sim como EA.

A toxicidade da anfotericina B pode ser dividida em efeitos agudos (reações agudas infusionais) e subagudos (toxicidade renal, hematológica e hepática). Reações agudas infusionais são caracterizadas por sintomas como calafrios, febre, náuseas e vômitos, dentre outros, e ocorrem durante a administração do medicamento. As reações infusionais por este medicamento são bem descritas na literatura. No estudo de Cavassin e Cols (2022), que avaliou RAM por anfotericina B em pacientes neutropênicos, cerca de 21% dos pacientes apresentaram reações infusionais, já no estudo de Falci e Cols (2015) 42,3% dos pacientes que fizeram uso desse medicamento apresentaram esse tipo de RAM. Portanto os dados da literatura corroboram com os obtidos neste estudo, onde as principais suspeitas de reações envolvendo anfotericina B promoveram distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração (60%).

A segunda classe de medicamentos suspeitos mais notificados foram os agentes antineoplásicos e imunomoduladores com 11,7%, resultado que corrobora com o estudo de Prado e Cols (2022), que encontrou 9,7% de RAM envolvidas com medicamentos antineoplásicos. O envolvimento dessa classe de medicamentos em notificações depende do perfil de atendimento do hospital. O HUWC por ser um hospital que atende pacientes onco hematológicos possui maior número de suspeita de RAM relacionadas a essa classe de medicamentos, o que não é encontrado na maioria dos estudos avaliando notificações espontânea em hospitais que não atendem pacientes com esse perfil ou que não realizam tratamento com quimioterápicos.

Neste estudo, 70,7% das suspeitas de RAM foram classificadas como possíveis e 26,4% como prováveis, totalizando 97,1%. No estudo de Lima e Cols (2021), 87,2% das reações foram classificadas como prováveis ou possíveis. Este fato se deve à complexidade da avaliação causal entre um medicamento e uma reação adversa para que esta seja classificada como definida, a incerteza donexo causal é verificada na avaliação pois a própria doença de base pode ser um elemento de confusão, compe-

tindo com o medicamento na causa da reação (39).

Quanto à gravidade das suspeitas de RAM, os incidentes foram, em sua grande parte, classificados como leves (86,4%), ou seja, reações de pequena importância clínica e de curta duração, que não afetam substancialmente a vida do paciente. Observou-se ainda o aparecimento de 19 (13,6%) casos de gravidade moderada, que podem ter causado ou prolongado a internação hospitalar e nenhuma classificada como grave. No estudo de Lima e Cols (2021) 63,9% das reações encontradas foram classificadas como leves e 20,4% como moderadas, e no estudo de Prado e Cols (2022), 82% das RAM foram classificadas como leves e 17% como moderadas, corroborando com os resultados encontrados neste estudo.

A subnotificação foi uma das principais limitações deste estudo, fato também identificado em outros estudos publicados com essa temática, isso mostra a necessidade de estimular os profissionais da saúde a respeito da notificação espontânea e os benefícios que essa atitude trará para toda a população; além da necessidade de treinamento para notificação espontânea e do uso de metodologia de busca ativa para identificação de RAM não notificadas. Outros fatores limitantes foram impossibilidade de estimar a incidência de RAM por paciente/ano ou por prescrição/ano por se tratar de análise de banco de dados disponibilizado pela instituição; a não avaliação das medidas tomadas para mitigar a RAM após a identificação da mesma; a possibilidade de algumas RAM terem sido classificadas erroneamente, pois podem ter ocorrido devido a erros de medicação, e não ter sido realizada investigação adicional para verificar a classificação e gravidade.

Como ponto forte, esse trabalho mostra a contribuição do farmacêutico como principal notificador de suspeitas de RAM, reforçando a importância desse profissional para a segurança do paciente, além de demonstrar estratégias para superar a barreira da subnotificação que podem ser adotadas pelo hospital estudado e por outros serviços de saúde.

## CONCLUSÃO

O estudo identificou as principais RAM notificadas por profissionais farmacêuticos em um hospital de ensino, destacando a maior prevalência de afecções dos tecidos cutâneos, principalmen-

te associadas a medicamentos anti-infecciosos de uso sistêmico. Nesse hospital, a maioria das RAM apresentou gravidade leve e causalidade possível. Como limitação, destaca-se a possibilidade de erros de medicação terem sido notificados como RAM, o que pode ter influenciado essa classificação. Os resultados evidenciam a contribuição do farmacêutico nas notificações de RAM no contexto institucional avaliado, reforçando seu papel na farmaco-

vigilância e na segurança do paciente.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que fizeram parte desse trabalho, à Deus e à minha família por terem me proporcionado todo o apoio necessário para que eu pudesse conquistar meus sonhos.

## ANEXOS

### Anexo 1 – Classificação das RAM quanto a gravidade e causalidade

Classificação	Descrição
<b>Causalidade</b>	
Definida/Provada	Um evento clínico, incluindo anormalidades em testes de laboratório, que ocorre durante a infusão e/ou reexposição
Provável	Um evento clínico, incluindo anormalidades em testes laboratoriais, que ocorre onde somente um medicamento pode ser envolvido
Possível	Um evento clínico, incluindo anormalidades em testes laboratoriais, que ocorre onde dois ou mais medicamentos podem ser envolvidos, ou ainda se pode inferir relação com a doença
Duvidosa/Condicional	Um evento clínico, incluindo anormalidades em testes laboratoriais, em que os dados são parcialmente incompletos ou insuficientes
<b>Gravidade</b>	
Leve	Reação que causa desconforto transitório ou leve e não limita as atividades do paciente. Não requer intervenção médica ou terapêutica
Moderada	Reação que leva a uma limitação leve a moderada das atividades do paciente. Pode ser necessária alguma intervenção médica
Grave	Reação que limita as atividades do paciente e requer intervenção médica ou hospitalização do mesmo
Fatal	Reação que resulta em óbito do paciente

Fonte: Adaptada da Organização Mundial da Saúde (40).

### Anexo 2 – Algoritmo de Naranjo

	Sim	Não	Não sabe	Pontuação
1- Existe informes prévios "convincentes" sobre esta reação?	+1	0	0	
2- O evento adverso apareceu quando se administrou o medicamento em questão?	+2	-1	0	
3- A reação adversa melhorou quando se suspendeu o medicamento ou se administrou um antagonista "específico"?	+1	0	0	
4- Reapareceu a reação adversa quando se administrou novamente o medicamento?	+2	-1	0	
5- Existem causas alternativas (além do fármaco) que puderam, por si só, haver causado a reação?	-1	+2	0	
6- Reapareceu a reação quando se administrou um placebo?	-1	+1	0	
7- O medicamento se detectou no sangue (ou outro fluido) em concentrações tóxicas?	+1	0	0	
8- A reação foi mais severa quando se aumentou a dose, ou menos severa quando se diminuiu?	+1	0	0	
9- O paciente teve uma reação similar com o mesmo medicamento ou outros similares?	+1	0	0	
10- O evento adverso foi confirmado por meio de uma evidência objetiva?	+1	0	0	
	Pontuação Total			

Provada ou definida:  $\geq 9$ ; Provável: 5 – 8; Possível: 1 – 4; Duvidosa:  $\leq 0$

Fonte: Adaptado de NARANJO, et. al, 1981<sup>13</sup>

Fonte: Adaptado de NARANJO e Cols (1981).

## REFERÊNCIAS

- Rosa MB, Perini E. Erros de medicação: quem foi?. *Rev Assoc Med Bras*, 2003; 49 (3): p. 335-341. DOI: 10.1590/S0104-42302003000300041.
- Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*, 2004; 140 (10): 795-801.
- World Health Organizations – WHO. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Geneva: World Health Organizations; 2005 [acesso 12 dez 2023]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lis-LIS-BR1.1-19401>.
- Lima TC, Almeida PP, Resende DGO. Avaliação das notificações de reações adversas a medicamentos em um hospital público de Minas Gerais. *Vigil Sanit Debate*, 2021; 9(4); 57-65. DOI: 10.22239/2317-269x.01924.
- CFE. *Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências*. Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013. Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia, 2013. Diário Oficial da União, 25 de Setembro de 2013. Seção 1, p. 186.
- Gomes SMM. Notificação de reações adversas medicamentosas: sua relevância para a saúde pública. *R Port Saúde Púb*, 2001; 19(2): 5-14.
- Romeu GA, Távora MRF, Costa AKM, Souza MOB, Gondim APS. Notificação de reações adversas em um hospital sentinela de Fortaleza-Ceará. *R Bras Farm Hosp Serv Saúde*, 2011; 2(1): 5-9. Disponível em: <https://www.rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/91>.
- Yu YM, Lee E, Koo BS, Jeong KH, Choi KH, Kang LK, Lee MS, Choi KH, Oh JM, Shin WC. Predictive Factors of Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions among Community Pharmacists. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155517. DOI:10.1371/journal.pone.0155517.
- Scripcaru G. Eventos adversos a medicamentos em contexto de internamento hospitalar em Portugal continental: descrição espaço-temporal da ocorrência dos eventos e identificação de barreiras à notificação. [Tese]. Lisboa: Universidade Nova de Lisboa. 2018.
- Naessens JM, Campbell CR, Huddleston JM, *et al*. A comparison of hospital adverse events identified by three widely used detection methods. *Int J Qual Health Care*. 2009;21(4):301-307. DOI:10.1093/intqhc/mz027.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Como notificar eventos adversos a medicamentos e vacinas?; 2021. [Acesso 10 Nov 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/como-notificar-eventos-adversos-a-medicamentos-e-vacinas>.
- Duarte ML, Batista LM, Albuquerque PMS. Notificações de farmacovigilância em um hospital oncológico sentinela da Paraíba. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2014;5(1):7-11. Disponível em: <https://rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/180>.
- Valdez-Ramirez LA, Serrano-Medina A, Cornejo-Bravo JM. Adverse drug reactions' reporting in a Mexican hospital. *Int J Pharm Pract*. 2020;28(6):660-62. DOI:10.1111/ijpp.12639.
- Mulchandani R, Kakkar AK. Reporting of adverse drug reactions in India: A review of the current scenario, obstacles and possible solutions. *Int J Risk Safe Med*, 2019; 30(1):33-44. DOI: 10.3233/JRS-180025.
- Cheema E, Haseeb A, Khan TM, Sutcliffe P, Singer DR. Barriers to reporting of adverse drugs reactions: a cross sectional study among community pharmacists in United Kingdom. *Pharm Pract (Granada)*, 2017; 15(3): 931. DOI: 10.18549/PharmPract.2017.03.931.
- Abjaude SAM, Pereira LRL. Estratégias para sensibilizar a notificação de eventos adversos. [Tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. 2021.
- Araújo PM, Brauna CC, Santos VR, *et al*. Avaliação dos resultados da metodologia de medicamentos gatilho para busca de reações adversas. *JCSHU-UFPI*. 2018. 1(3); 29-37. DOI: 10.26694/2595-0290.20181329-378493.
- 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 Saúde Pública*. 2021; 37(1):e00245820. DOI: 10.1590/0102-311X00245820.
- Cabral FF, Pereira MB, Borges KDM, Passos ACB, Francellino EV, Monteiro MP, Arrais PSD. Eventos Adversos A Medicamentos No Tratamento Da COVID-19 No Ceará: Adverse Events to Medicines in the Treatment of COVID-19 in Ceará. *Cadernos ESP*, 2020; 14(1): 30-37. Disponível em: <https://cadernos.esp.ce.gov.br/index.php/cadernos/article/view/401>.

20. Phansalkar S, Hoffman JM, Nebeker JR, Hurdle JF. Pharmacists versus nonpharmacists in adverse drug event detection: a meta-analysis and systematic review. *Am J of Health Syst Pharm.* 2007; 64(8): 842-849. DOI: 10.2146/ajhp060335.
21. 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): 255-260. DOI: 10.5530/jyp.2020.12.71.
22. 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. *Hospital Pharmacy.* 2018; 55(3): 177-187. DOI: 10.1177/0018578717737430.
23. BRASIL. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. Resolução nº 44, de 18 de Agosto de 2009. Brasília, DF. Diário Oficial da União, Brasília, DF, Seção 1, p. 78-81.
24. CFF. Regulamenta as atribuições do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva, e dá outras providências. Resolução nº 675, de 31 de outubro de 2019. Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia, 2019. Diário Oficial da União, nº 225 de 21 de Novembro de 2019. Seção 1, p.128.
25. Patton K, Borshoff DC. Adverse drug reactions. *Anaesthesia.* 2018;73 (Suppl 1):76-84. DOI: 10.1111/anae.14143.
26. Martins BCC, Magalhães VP, Cavalcante RMDA, Oliveira FRPD, Chaves EF, Guedes MM, Firmino PYM, Néri EDR. Avaliação das notificações de reações adversas a medicamentos em pacientes transplantados em um hospital sentinela de Fortaleza-Ceará. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2017; 8(1): 22-28. Disponível em: <https://www.rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/282>.
27. Ribeiro MR. Incidência e fatores de risco de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados em clínicas de especialidades do Hospital das Clínicas da FMUSP. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2015.
28. Silva AMB, Neves ACS, Vasconcelos AL, Almeida VA. Aplicação da metodologia Trigger Tool para detecção de reações adversas a medicamentos em pacientes de unidade de terapia intensiva. *RSD.* 2022; 11(8):e2431183 0696-e24311830696. DOI: 10.33448/rsd-v11i8.30696.
29. Oliveira AM, Rodrigues VAV, Passerini JP, Pedreiro PBZ, Minto BA. Queixas técnicas e reações adversas a medicamentos notificadas em um hospital regional no Brasil: um estudo transversal. *ABCS Health Sci.* 2018; 43(1):25-29. DOI: 10.7322/abcshs.v43i1.1015.
30. Camargo AL. Reações Adversas a Medicamentos: uma coorte em hospital universitário. [Dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2005.
31. Loução AS, Sanches ACC, Carraro CB. Perfil das reações adversas a medicamentos notificadas em um hospital universitário. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2015; 6(3): 12-17. Disponível em: <https://www.rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/229>.
32. Phillips LD. Manual de terapia intravenosa. 2nd. ed. Porto Alegre: Artmed Editora. 2001.
33. Hoefel HK, Zini L, Lunardi T, Santos JB, Mahmud S, Magalhães AM. Análise da administração de vancomicina nas unidades de internação cirúrgicas de um hospital universitário. *Online Braz J Nurs (Online).* 2004; 3(1): 2-11. Disponível em: [www.uff.br/nepae/objn301hoefeletal.htm](http://www.uff.br/nepae/objn301hoefeletal.htm).
34. Justo JA, Bosso JA. Adverse reactions associated with systemic polymyxin therapy. *Pharmacotherapy.* 2015; 35(1): 28-33. DOI: 10.1002/phar.1493.
35. Lavich IC. Atuação do farmacêutico na equipe de terapia infusional em um hospital de ensino. Santa Cruz do Sul: Departamento de Biologia e Farmácia, Universidade de Santa Cruz do Sul; 2019. Disponível em: <https://repositorio.unisc.br/jspui/handle/11624/2809>.
36. Cavassin FB, Borgmann AV, Floriani ID, Barreto MR, Zaleski T, Telles FQ. Eventos adversos agudos relacionados à infusão do complexo lipídico de anfotericina B (ABLC) em pacientes onco-hematológicos: um estudo de coorte. *Braz J Infect Dis.* 2022; 26(S2):102643. DOI: 10.1016/j.bjid.2022.102643.
37. Falci DR, Pasqualotto AC. Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade. *Clin Biomed Res.* 2015; 35(2): 65-82. DOI: 10.4322/2357-9730.56021.
38. Prado EF, Dos Santos MC, Do Carmo TG, Zucchi P. Reações adversas a medicamentos em hospital privado da rede sentinela. *Revista Recien.* 2022; 12(37): 256-264. DOI: 10.24276/rrecien2022.12.37.256-264.
39. Mota DM, Kuchenbecker RS. Causalidade em farmacoepidemiologia e farmacovigilância: uma incursão teórica. *Rev Bras Epidemiol.* 2017; 20(3): 475-486. DOI: 10.1590/1980-5497201700030010.

40. World Health Organization – WHO. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. [Acesso 30 Setembro 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf>.
41. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-245. DOI:10.1038/clpt.1981.154.
42. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacovigilância: conceitos e definições. Brasília: ANVISA; 2009.
43. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(11):1139–1154. doi:10.1002/pds.3311.
44. Sakiris MA, Pratt NL, Caughey GE, Roughead EE. Prevalence of adverse drug reactions in hospital among older patients with and without dementia. *Drug Saf.* 2024;47(3):255–266. doi:10.1007/s40266-024-01148-3.
45. Sahilu T, Tadesse Y, Berha AB, et al. Adverse drug events and contributing factors among hospitalized adult patients at Jimma Medical Center, Southwest Ethiopia: a prospective observational study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020;21:30. doi:10.1186/s40360-020-00408-1.