

Aplicação de ferramentas de rastreamento de eventos adversos a medicamentos na gestão da assistência farmacêutica

Geovana SCHIAVO¹ , Marcela FORGERINI¹ , Patrícia Carvalho MASTROIANNI¹ 

¹Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, Brasil.

Autora correspondente: Mastroianni PC, patricia.mastroianni@unesp.br

Data de submissão: 11-02-2025 Data de reapresentação: 05-03-2025 Data de aceite: 11-03-2025

Revisão por pares duplo cego

Com a crescente preocupação global com a medicação sem danos, um método de detectar, manejar e evitar eventos adversos a medicamentos (EAMs) é por meio da aplicação de ferramentas de rastreamento. Essas ferramentas consistem em rastreadores (gatilhos) que, quando identificados em prontuários, indicam um potencial EAM. Para facilitar a implementação das ferramentas, são apresentados aspectos gerenciais para seu uso e proposto um protocolo assistencial para a promoção da segurança medicamentosa. Recomenda-se a adoção de rastreadores que sejam flexíveis, compreensíveis e que não gerem custos adicionais ao serviço de saúde. Os profissionais envolvidos na triagem dos rastreadores e condução da análise de causalidade devem ser qualificados. Os indicadores de estrutura, performance, processos e resultados provenientes da aplicação de rastreadores podem apoiar a elaboração e atualização de protocolos para identificar, manejar, monitorar e minimizar os EAMs. Por fim, a avaliação e controle dos indicadores possibilita a adoção de ações preventivas e corretivas, retroalimentando o ciclo da assistência farmacêutica e promovendo a melhoria contínua na resolução de problemas relacionados à segurança medicamentosa.

Palavras-chave: Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Gestão de Riscos; Indicadores de Qualidade em Assistência à Saúde; Segurança do Paciente.

Application of trigger tools for the detection of adverse drug events in pharmaceutical care management

Given the increasing global concern about medication without harm, one method for detecting, managing, and preventing adverse drug events (ADEs) is to apply screening tools. These tools consist of triggers (signals) that, when identified in medical records, indicate a potential ADE. To facilitate the implementation of these tools, management strategies for their use are presented, and a protocol for promoting drug safety is proposed. It is recommended to implement triggers that are flexible, understandable and do not generate additional costs for the health service. The professionals involved in screening the triggers and conducting the causality analysis must be qualified. Indicators of structure, performance, processes and results from the application of triggers can support the development and updating of protocols to identify, manage, monitor, and minimize ADEs. Finally, evaluating and controlling indicators allows for the adoption of preventive and corrective actions, providing feedback to the pharmaceutical care cycle and promoting continuous improvement in addressing drug safety issues.

Keywords: Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Quality Indicators, Health Care; Patient Safety; Risk Management.

Introdução

Em decorrência da preocupação global com a segurança medicamentosa^{1,2}, ações têm sido desenvolvidas e aprimoradas para promover o uso efetivo, seguro e racional de medicamentos^{3,4}. Entre essas ações, destacam-se aquelas voltadas para o monitoramento e a avaliação do uso de medicamentos, visando minimizar a ocorrência de eventos adversos a medicamentos (EAMs)^{3,4}.

À medida que as ações foram desenvolvidas, os sistemas de farmacovigilância começaram a ser implementados, constituindo um componente essencial na assistência farmacêutica (AF)^{5,6}. Assim, a farmacovigilância contribui continuamente para o estabelecimento da relação risco *versus* benefício do uso de medicamentos, possibilitando o desenvolvimento e atualização de protocolos e diretrizes terapêuticas^{5,6}.

Os EAMs merecem atenção especial devido aos impactos clínicos e financeiros^{7,8}. Esses eventos estão associados à piora da qualidade de vida^{7,8}, aumentando hospitalizações, tempo de permanência hospitalar, custos médicos e mortalidade^{7,8}.

Contudo, a subdetecção e subnotificação de EAMs são desafios para as organizações e os sistemas de saúde⁹. As causas desses problemas são variadas e estão, principalmente, relacionadas a complexidade no reconhecimento desses eventos, a tendência de notificar apenas casos graves, o tempo limitado e a sobrecarga de trabalho, a não obrigatoriedade das notificações, e ausência de retorno por parte das autoridades sanitárias e das empresas em relação aos EAMs reportados⁹⁻¹¹.

Neste contexto, a aplicação de ferramentas de rastreamento (*trigger tools*) surge como uma tecnologia para detectar EAMs^{12,13}. Essas ferramentas são compostas por rastreadores, que consistem em sinais (gatilhos) identificados em prontuários, indicando um potencial evento adverso e sugerindo a necessidade de uma revisão cautelosa do prontuário¹⁴.

O uso de rastreadores permite estimar a prevalência e os EAMs mais frequentes e evitáveis^{12,13}, fatores de risco associados e danos ao indivíduo¹⁵. Consequentemente, a aplicação de rastreadores corrobora com a implementação, avaliação e monitoramento de protocolos para identificar e prevenir a ocorrência de EAMs, promovendo a melhoria do processo de cuidado¹⁶. Do ponto de vista econômico, o uso de rastreadores não implica em ônus^{14,17} e possibilita a identificação dos custos associados aos EAMs, bem como a análise de preditores e direcionadores de custos¹⁸.

Diante do exposto, este artigo explora e apresenta um protocolo assistencial para a implementação de rastreadores, visando detectar, mensurar, manejar e evitar EAMs. Propõe-se a aplicação e o acompanhamento de indicadores, visando apoiar ações de farmacovigilância e promover a constante otimização da AF.

Uso de ferramentas de rastreamento na gestão da AF

Rastreadores

A proposta de utilizar rastreadores para identificar EAMs foi apresentada em 1974¹⁹ e automatizada e popularizada em 1991²⁰. Em 1999, foi desenvolvida a *Global Trigger Tool* (GTT), a primeira ferramenta de rastreamento com uma metodologia definida para identificação e mensuração de EAMs¹⁷. Na última atualização da GTT (2009) foram adicionados rastreadores conforme a sua utilidade para a detecção de eventos adversos em diferentes serviços e especialidades, como unidades de terapia intensiva e cirúrgica¹⁷.

Na literatura, há diferentes rastreadores disponíveis para a detecção de eventos adversos, incluindo EAMs (Tabela 1).

Tipos e critérios para seleção dos rastreadores

A GTT é a ferramenta de rastreamento mais utilizada, devido à sua metodologia robusta e reprodutível, versões traduzidas para diferentes idiomas (e.g., português) e ausência de restrições quanto à população, serviço ou tipo de incidente em saúde para sua aplicação^{15,21-24}. Porém, observa-se um crescente desenvolvimento de ferramentas que apresentam restrições específicas para populações, serviços, tipos de EAMs e condições de saúde^{15,21-24}.

No escopo da segurança medicamentosa para populações específicas, uma ferramenta de rastreamento para detectar EAMs em gestantes foi validada em 2024²⁵. A ferramenta é composta por 39 rastreadores organizados em cuidados (e.g., admissão em unidade de tratamento intensivo), medicamentos (e.g., protamina), valores de exames laboratoriais (e.g., hipocalemia) e sintomas (e.g., hipotensão arterial)²⁵. Com essa abordagem, foi possível identificar 49 EAMs, correspondendo a uma prevalência de 16,33%²⁵.

A análise de ferramentas de rastreamento voltadas para a população idosa, conduzida por Schiavo e colaboradores (2024), identificou 12 ferramentas para a detecção de EAMs, das quais seis foram especificamente desenvolvidas para pessoas idosas¹⁵. Os autores estimaram uma prevalência global de 33% de EAMs detectados por rastreadores, sendo que níveis plasmáticos alterados de digoxina, glicose e potássio, alterações na razão normalizada internacional (INR), interrupção abrupta do medicamento, hipotensão arterial e constipação foram os rastreadores com melhor performance¹⁵.

No âmbito da assistência intensiva, em 2021, foi proposta uma ferramenta de rastreamento com 13 rastreadores destinados à identificação de incidentes em saúde²⁶. Embora promissora, não há evidências sobre a aplicação e validação dessa ferramenta. Isso não significa que os rastreadores não estejam em uso, mas sim que não há publicações sobre sua aplicação.

Em 2009, foi desenvolvida a primeira ferramenta de rastreamento específica para aplicação na atenção primária, composta por 39 rastreadores divididos em antídotos, cuidados, níveis plasmáticos de fármacos e valores de exames laboratoriais²⁷. Durante 12 meses, os rastreadores permitiram a identificação de 392 EAMs, dos quais 92 (39,6%) poderiam ter sido evitados²⁷.

Quanto as ferramentas de rastreamento para a detecção de EAMs específicos, Raso e colaboradores (2022) propuseram rastreadores (prescrição de antipsicóticos, palavras-chave, como agitação e códigos da 10ª Classificação Internacional de Doença) para identificar *delirium* induzido por medicamentos em pessoas idosas^{28,29}. Foi estimada uma prevalência de 26% de *delirium*^{28,29}, destacando a relevância de rastreadores específicos.

A presença de adequações posológicas – preparações a partir de especialidades farmacêuticas para atender as necessidades farmacoterapêuticas e fisiopatológicas do usuário, quando a dose, concentração ou forma farmacêutica de um medicamento não está disponível – foi explorada como rastreador^{30,31}. Em dois estudos, pode-se observar que o rastreamento de adequações posológicas sinalizou potenciais casos de inefetividade terapêutica³², reações adversas a medicamentos (RAMs) e erros de medicação (EMs)^{33,34}.

Tabela 1. Proposta de módulos e rastreadores para aplicação na gestão da assistência farmacêutica e detecção de potenciais eventos adversos a medicamentos.

Módulo	Rastreador	Potencial evento adverso a medicamento
Cuidados	Adequação posológica ^{33,34}	Inefetividade terapêutica, erro de medicação e reação adversa ao medicamento extemporâneo
	Códigos da CID-10 ^{28,29}	<i>Delirium</i> induzido por benzodiazepínicos e opioides Dispneia induzida por betabloqueadores Tosse induzida por inibidores da enzima conversora da angiotensina
	Quedas ^{17,57}	Quedas induzidas por anti-histamínicos, anti-hipertensivos e benzodiazepínicos
	Readmissão hospitalar ^{16,17}	Inefetividade terapêutica, omissão de cuidados e reações adversas a medicamentos tardias
	Transfusão de hemocomponentes ou queda nos valores de hemoglobina ou hematócrito ^{16,17,57}	Hemorragia induzida por anticoagulantes ou anti-inflamatórios não esteroidais
Medicamentos e antídotos	Antieméticos ^{16,17,57}	Náusea e vômito induzidos por antimicrobianos ou opioides
	Anti-histamínicos ^{16,17,57}	Rash cutâneo induzido por antimicrobianos
	flumazenil ^{16,17,57}	Hipotensão arterial grave ou sedação induzida por benzodiazepínicos
	glicose ^{16,57,62}	Hipoglicemia induzida por antidiabéticos e insulina
	naloxona ^{16,17,57,62}	Intoxicação induzida por opioides
	vitamina K ^{16,17,57,62}	Hemorragia induzida por antiagregantes plaquetários, anticoagulantes ou anti-inflamatórios não esteroidais
Níveis plasmáticos de fármacos ^a	carbamazepina (4 a 12 µg/mL) ¹⁵	Alterações neurológicas e cardiovasculares induzidas por carbamazepina ⁶³
	digoxina (1 a 2 ng/mL) ¹⁵	Alterações neurológicas e cardiovasculares induzidas por digoxina ⁶³
Sintomas clínicos	Constipação ^{16,57}	Constipação induzida por anticolinérgicos, antipsicóticos e opioides
	<i>Delirium</i> ^{16,57}	<i>Delirium</i> induzido por benzodiazepínicos, corticoides e opioides
	Desidratação ^{16,57}	Desidratação induzida por diuréticos e laxantes
	Edema ^{16,57}	Inefetividade terapêutica de diuréticos
Transição de nível de cuidado ou especialidade médica	Sedação ou sonolência ¹⁶	Sedação ou sonolência induzidas por antipsicóticos e benzodiazepínicos
	Admissão hospitalar ou admissão na unidade de tratamento intensivo ^{16,17}	Reações adversas a medicamentos graves
Valores de exames laboratoriais ^a	<i>Clostridium difficile</i> ¹⁶	Diarreia induzida por antimicrobianos
	Creatinina, ureia e/ou taxa de filtração glomerular elevadas ¹⁶	Lesão renal aguda induzida por antimicrobianos, antivirais e diuréticos
	Hipercalcemia (> 5,1 mmol/L) ^{16,36}	Hipercalcemia induzida por diuréticos poupadores de potássio e inibidores da enzima conversora da angiotensina
	Hipocalcemia (< 3,5 mmol/L) ¹⁶	Hipocalcemia induzida por corticoides, diuréticos de alça e laxantes
	Hipoglicemia (< 50 mg/dL) ¹⁶	Hipoglicemia induzida por insulina ou hipoglicemiantes
Hiponatremia (< 135 mmol/L) ^{16,57}	Hiponatremia induzida por diuréticos e inibidores seletivos da recaptção da serotonina	

^a valor de referência pode variar a depender do serviço de saúde; µg/mL: microgramas por mililitro; CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde- 10ª Revisão; mg/dL: miligramas por decilitro; mmol/L: milimol por litro; ng/mL: nanogramas por mililitro

Cabe ressaltar que é essencial considerar os aspectos intrínsecos das ferramentas e do serviço ao eleger rastreadores para implementação^{14,17}.

Os rastreadores devem ser compreensíveis e facilmente identificados em prontuários, como “administração de vitamina K”, uma vez que a proposta é permitir a identificação rápida de EAMs^{14,17}. Além disso, devem ser modificáveis à realidade e ao perfil dos usuários e não gerar custos adicionais^{14,17}.

É imprescindível que os prontuários contenham informações suficientes para permitir a triagem dos rastreadores e análise da causalidade^{14,17}. Para tal, a educação permanente dos profissionais de saúde é necessária, garantindo o relato adequado nos prontuários^{14,17}. Os profissionais responsáveis pela aplicação

ou monitoramento dos rastreadores devem estar envolvidos no processo de seleção, avaliando sua viabilidade em termos de performance, tempo de rastreio, recursos disponíveis e resolução de problemas relacionados à segurança medicamentosa^{14,17}.

Triagem dos rastreadores

Os rastreadores devem ser procurados nos prontuários da equipe multiprofissional^{14,17}. Os prontuários devem conter o histórico clínico do indivíduo, incluindo condições clínicas de saúde, hábitos de vida, vícios, prescrições farmacológicas e exames laboratoriais^{14,17}.

À título de ilustração, o rastreador “prescrição de poliestirenosulfonato de cálcio” sugere a presença de hipercalemia medicamentosa^{35,36}. A hipercalemia é multifatorial e pode ser manejada de diversas formas, como pelo uso de furosemida^{37,38}. Para o rastreio da hipercalemia medicamentosa, recomenda-se o monitoramento dos exames de potássio e a avaliação da farmacoterapia, incluindo a prescrição de diuréticos poupadores de potássio (e.g., espironolactona) e inibidores da enzima conversora da angiotensina (e.g., enalapril), além da identificação de fatores de confusão, como a piora da função renal e a desidratação^{35,36}.

Ao aplicar rastreadores, deve-se atentar aos fatores de confusão, isto é, fatores explicam a identificação de um rastreador, mas não sua associação com um EAM, como a condição clínica do indivíduo³⁵. Portanto, ao identificar um rastreador em prontuário, deve-se realizar uma análise do paciente para identificar e imputar potenciais EAMs^{14,17}.

O processo de triagem dos rastreadores pode ser realizado utilizando a análise de dados retrospectiva ou prospectiva. A análise retrospectiva atua como um indicador de resultados, já a análise prospectiva funciona como um indicador de processo.

Triagem e análise de dados retrospectiva

A metodologia mais utilizada na triagem de rastreadores é a proposta na GTT, que compreende a análise retrospectiva de prontuários^{15,21–24}. Essa metodologia preconiza que os prontuários devem ser revisados por três revisores^{14,17}. Desses, dois devem realizar a triagem dos rastreadores e análise dos EAMs, enquanto o terceiro deve ser consultado em caso de discordâncias^{14,17}. Os prontuários devem ser avaliados a partir de amostras aleatórias ao longo de um período de tempo, por exemplo, análise de 10 prontuários a cada 15 dias^{14,17}, desde que os pacientes tenham permanecido admitidos por mais de 24h^{14,17}. Por fim, o processo de triagem dos rastreadores não deve exceder 20 minutos^{14,17}.

Na literatura, observa-se que o método de aplicação dos rastreadores pode ser adaptado. Dependendo do serviço de saúde e da disponibilidade da equipe, há estudos em que o tempo de triagem não foi pré-definido, podendo chegar a 30 minutos, e optou-se por um único profissional para conduzir a triagem e imputar a causalidade do EAM^{15,21–24}. O número de prontuários avaliados também pode variar, incluindo a análise de todos os prontuários em um período específico, por amostragem aleatória ou baseada na prevalência de EAMs e em fatores de risco⁴⁰. Ainda, é possível incorporar apenas rastreadores seletos para a detecção de EAMs, sem a necessidade de utilizar todos os presentes na ferramenta^{15,21–24}.

Triagem e análise prospectiva de dados

Pode-se realizar a triagem prospectiva dos rastreadores, isto é, identificá-los em prontuários enquanto o usuário ainda está no serviço. As evidências sobre este método de aplicação são limitadas^{15,40}, mas sua implementação em diferentes países e especialidades médicas resultou em um aumento de até 20% no reporte de EAMs^{41–45}.

Nielsen e colaboradores (2017) exploraram o uso de rastreadores para identificar EAMs após a conciliação de medicamentos e revisão da farmacoterapia na admissão hospitalar⁴⁶ e a incidência de EAMs não apresentou diferença significativa entre os grupos que receberam e os que não receberam esses serviços farmacêuticos⁴⁶.

Outra linha de investigação focou na automatização da triagem de rastreadores, utilizando um programa de computador⁴⁷. O programa enviava mensagens de alerta ao farmacêutico quando medicamentos gatilho (e.g., protamina) eram prescritos, o que contribuiu para aumentar a taxa de detecção de EAMs e identificar fatores contribuintes⁴⁷.

Apesar desses avanços, alguns estudos sugerem que a aplicação prospectiva de rastreadores não apresentou boa performance na detecção de EAMs^{48,49}. Por exemplo, em dois estudos com adultos brasileiros e canadenses (≥ 18 anos) foi identificada baixa sensibilidade dos rastreadores^{48,49}. Mesmo que um número grande de rastreadores tenha sido identificado nos prontuários, poucos estavam associados à ocorrência de EAMs, como “sonolência”, que apresentou baixos valores de sensibilidade e valor preditivo positivo (VPP)^{48,49}.

Apesar desses resultados, os autores concluíram que a aplicação de rastreadores pode ajudar os profissionais a reconhecerem os principais EAMs e a identificarem fatores de risco para sua ocorrência^{48,49}. Também foi levantada a hipótese de que a integração de outras estratégias à triagem dos rastreadores poderia ser mais efetiva na identificação e correção de falhas no processo de medicação^{48,49}.

Contudo, não foram identificados estudos que tenham conduzido a triagem de rastreadores seguida de intervenções clínicas. Sabe-se que intervenções estão associadas a prescrição apropriada e identificação, resolução e gerenciamento de EAMs⁵⁰. Assim, evidencia-se uma lacuna a ser preenchida por estudos futuros.

Portanto, independentemente da forma como os rastreadores são aplicados, sua utilização permite quantificar os EAMs, identificar os mais frequentes e analisar sua sazonalidade. Com esses dados, é possível desenvolver protocolos para avaliar processos e procedimentos para detectar, manejar e evitar EAMs^{14,17}.

Avaliação e imputabilidade dos EAMs

Quando um rastreador é identificado no prontuário, torna-se necessário revisar o histórico do indivíduo para avaliar a ocorrência de EAMs (Tabela 2)^{14,17}. Um EAM pode ser definido como “evento não esperado ao paciente por uma intervenção relacionada a utilização de medicamentos”⁵¹. Entre os EAMs, incluem-se as RAMs, EMs, interações medicamentosas e inefetividade terapêutica⁵¹. Uma vez identificados, esses eventos podem ser classificados como evitáveis ou não, e avaliados quanto à gravidade e dano ao indivíduo⁵¹.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, RAM é definida como “qualquer resposta a um medicamento que seja nociva e não intencional e que ocorra em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças ou para modificações da função fisiológica”⁵².

Para a determinação de uma RAM é necessária a análise de causalidade, ou seja, determinar a probabilidade de o medicamento ter causado a reação observada⁵¹.

A fim de padronizar o método de análise e reporte de RAMs, é recomendável o uso de algoritmos de causalidade⁵³. Dado que os hospitais são os serviços onde os rastreadores são frequentemente aplicados, e considerando a maior consistência na imputação de causalidade, o Algoritmo da Organização Mundial da Saúde tem sido a escolha dos profissionais de saúde, em comparação com outros instrumentos, como o Algoritmo de Naranjo^{15,53}.

Tabela 2. Fatores a serem considerados na avaliação e imputabilidade de eventos adversos a medicamentos.

Fator	Descrição	Exemplo prático
Relação temporal	Plausibilidade temporal entre o uso do medicamento e o aparecimento do EAM, incluindo sinais e sintomas ^{51,53} .	Aparecimento de erupção cutânea ou nefropatia de duas a 48 horas após a administração do antimicrobiano ⁵⁷ .
Evidências científicas	Relatos na literatura, bulas e bases de dados sobre o EAM. Na ausência de relatos, pode-se considerar a possibilidade de um EAM inesperado ^{51,53} .	Aumento dos relatos em bulas, literatura e bases de farmacovigilância sobre distúrbios gastrointestinais, como náusea, diarreia, vômito e dor abdominal, após a administração de semaglutida ⁶⁴ .
Plausibilidade farmacológica	Justificativa farmacológica para a associação entre o medicamento e a ocorrência do EAM ^{51,53} .	Os corticosteroides podem induzir hiperglicemia ao promover resistência à insulina, estimular a gliconeogênese no fígado e inibir a captação de glicose pelos tecidos periféricos ⁶⁵ .
Retirada ou diminuição da dose do medicamento	Melhora ou resolução do evento adverso a medicamento após a retirada ou diminuição da dose do medicamento ^{51,53} .	Resolução de episódios de hipoglicemia em usuário internados após ajuste de posologia de insulina ⁶⁶ .
Reexposição ^a	Se a reexposição ao medicamento foi necessária ou ocorreu, deve-se verificar se houve o reaparecimento do EAM ^{51,53} .	Reexposição de gestantes com histórico prévio de alergia à penicilina para o tratamento da sífilis, com o objetivo de reduzir as taxas de natimortos, prematuridade, baixo peso ao nascer, morte neonatal e sífilis congênita ⁶⁷ .
Fatores de confusão	Fatores que podem influenciar a imputabilidade de um EAM ou que justifique a presença dos sinais e sintomas clínicos observados ^{51,53} .	Condições clínicas de saúde crônicas (e.g., doença renal e doença pulmonar obstrutiva crônicas) e agudas (e.g., desidratação e diarreia), histórico e hábitos de vida (e.g., uso de fogão a lenha e ter animais de estimação), prescrição de outros medicamentos e vícios (e.g., consumo de álcool e tabaco) ^{51,53} . Por exemplo, o uso de tabaco, a exposição a fogão a lenha e o diagnóstico de doenças respiratórias podem ser fatores de confusão para imputabilidade de desordens respiratórias induzidas por medicamentos ⁶⁸ .

^a O fator "reexposição" é mais fácil de ser avaliado em ensaios clínicos do que na prática clínica, devido ao risco *versus* benefício da continuidade da terapia. EAM: evento adverso a medicamento.

As RAMs são aquelas com imputabilidade definida, provável ou possível^{15,53}. Adicionalmente, as RAMs podem ser categorizadas como graves (casos ou risco de morte, hospitalização ou prolongamento da hospitalização, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita e eventos clinicamente significativos) e não graves⁵⁴.

O *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP)*, organização que visa promover a segurança do paciente, define os EMs, como "qualquer evento evitável que possa causar ou levar ao uso inadequado de medicamentos ou a danos ao paciente enquanto o medicamento estiver sob o controle do profissional de saúde, do paciente ou do consumidor"⁵⁵. Os EMs podem ser classificados quanto ao dano ao indivíduo: erro potencial (A), erro sem danos (B, C e D), erro com danos (E, F, G e H) e erro letal (I)⁵⁵.

Do ponto de vista teórico, os EMs podem ser evitados, pois estão associados a erros em procedimentos e processos relacionados à qualidade da atenção à saúde prestada, como prescrições inapropriadas e erros de dispensação e administração^{51,56}. Já as RAMs não podem ser evitadas, pois ocorrem devido a características idiossincráticas do indivíduo^{51,56}.

Embora existam poucos estudos que tenham avaliado o uso de rastreadores para detecção de omissões medicamentosas e inefetividade terapêutica, algumas pesquisas têm fornecido *insights* importantes. Por exemplo, Zerah e colaboradores (2022) identificaram, por meio da aplicação de rastreadores, que 26% das hospitalizações de pessoas idosas foram atribuídas a omissões medicamentosas⁵⁷. Schiavo e colaboradores (2024) propuseram rastreadores para detectar hospitalizações relacionadas a desordens respiratórias causadas por inefetividade terapêutica, com 8,3% das admissões atribuídas a essa causa³⁹. Em outro estudo, realizado em 2022, o rastreador "adequação posológica" identificou casos de inefetividade terapêutica em indivíduos portadores de sonda, dos quais um terço poderia ter sido evitado³⁴.

São limitados os estudos que usaram rastreadores para detectar EAMs que não sejam RAMs e EMs. Não temos conhecimento de estudos que tenham explorado o uso de rastreadores para a detecção de interações medicamentosas, por exemplo.

Indicadores de performance dos rastreadores

Uma das maneiras de avaliar a precisão ou probabilidade de os rastreadores detectarem ou não EAMs é por meio de indicadores de performance⁵⁸.

Com base nos resultados de performance, os serviços podem elaborar processos para identificar, monitorar e minimizar os riscos associados aos EAMs, permitindo ações preventivas e corretivas⁵⁸.

Quanto aos rastreadores, as principais medidas de performance são o VPP, valor preditivo negativo (VPN), sensibilidade e especificidade. O VPP mede a precisão dos rastreadores na identificação de pessoas com EAMs.

$$VPP = \frac{\text{Pessoas com EAMs e que tiveram rastreadores identificados em prontuários}}{\text{Pessoas com rastreadores identificados em prontuários}}$$

O VPN avalia a proporção de pessoas que não apresentaram EAMs e que não tiveram rastreadores identificados em seus prontuários.

$$VPN = \frac{\text{Pessoas sem EAMs e que não tiveram rastreadores identificados em prontuários}}{\text{Pessoas que não tiveram rastreadores identificados em seus prontuários}}$$

A sensibilidade avalia a probabilidade de o rastreador identificar corretamente pessoas com EAMs.

$$\text{Sensibilidade} = \frac{\text{Pessoas com EAMs identificados pelos rastreadores}}{\text{Pessoas com EAMs}}$$

A especificidade avalia a probabilidade de o rastreador não ser identificado em prontuários de pessoas que não possuem EAMs.

$$\text{Especificidade} = \frac{\text{Pessoas sem EAMs identificados pelos rastreadores em seus prontuários}}{\text{Pessoas sem EAMs}}$$

Na literatura, não existem valores que indiquem performance satisfatória considerando o VPN, sensibilidade e especificidade. Assim, não há dados que classifiquem os resultados destes testes conforme seu grau de excelência.^{15,24,49}

O VPP satisfatório, por sua vez, pode variar de 0,05 a 0,50 a depender do perfil dos usuários, da prevalência dos EAMs e protocolos institucionais¹⁵. Não há um valor padrão estabelecido^{15,24,49}, mas considera-se um VPP de 0,50 como "ótimo" e 0,20 como "bom".

Há rastreadores, como "níveis de creatinina", que possuem baixo valor de performance, mas sua monitorização é essencial para a condução de intervenções clínicas, como o ajuste da posologia ou interrupção do medicamento³⁵. Há também rastreadores com excelente performance, que frequentemente detectam EAMs³⁵. Níveis séricos elevados de digoxina, assim como a administração de flumazenil para o manejo de eventos adversos a benzodiazepínicos, geralmente apresentam altos valores de performance¹⁶.

Protocolo assistencial para implementação dos rastreadores

Com base no exposto, propõe-se um protocolo assistencial para a implementação de rastreadores na gestão da AF.

Inicialmente, a equipe multiprofissional deve pré-selecionar rastreadores a serem implementados^{14,17,59}. Estes rastreadores não devem gerar custos ou despendar tempo significativo da equipe^{14,17,59}. Por isso, recomenda-se a escolha de rastreadores que possam ser modificados e que sejam compreensíveis^{14,17,59}.

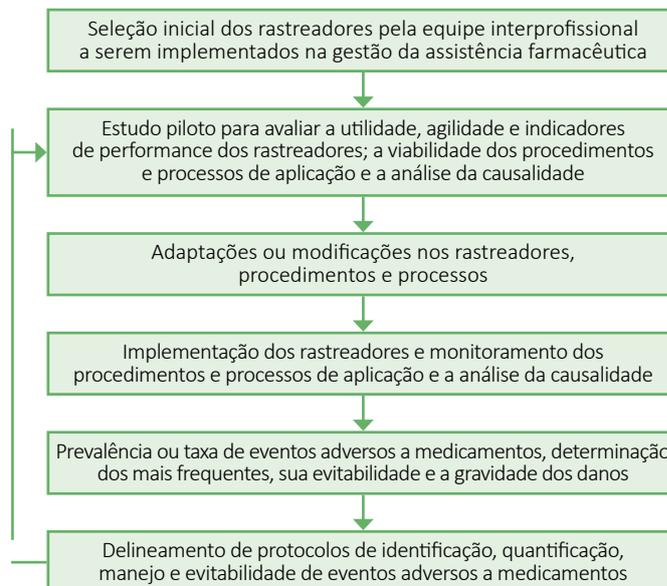
Nessa etapa, é importante definir se haverá restrições quanto ao tempo de triagem dos rastreadores e quais e quantos profissionais irão triar os rastreadores, conduzir a imputabilidade de EAMs e identificar fatores de confusão^{14,17,59}.

Recomenda-se conduzir um teste piloto com um número limitado de prontuários para verificar a utilidade e performance dos rastreadores¹⁵. Os resultados permitirão modificações nos rastreadores ou no processo de aplicação, considerando o perfil dos usuários assistidos, performance e utilidade de aplicação na detecção e resolução de problemas relacionados à segurança medicamentosa¹⁵.

A avaliação e o monitoramento de indicadores permitirão identificar a prevalência e os EAMs mais frequentes, sua evitabilidade e a gravidade¹⁵. Com base nesses resultados, será possível delinear protocolos, apoiando ações de segurança do paciente, gestão da qualidade, farmacovigilância e educação permanente^{14,17,59}.

Após a implementação, a avaliação e o monitoramento dos indicadores de EAMs deve ser contínuo^{14,17,59}. Desse modo, será possível monitorar efetividade e eficiência dos protocolos desenvolvidos e determinar a necessidade de atualizações periódicas^{14,17,59}. Um fluxograma para implementação do protocolo assistencial é fornecido na Figura 1.

Figure 1. Fluxograma do processo de busca e triagem da literatura.



Resultados esperados com a aplicação de rastreadores

A aplicação de rastreadores pode fornecer indicadores em quatro dimensões⁵⁸:

- (I) Estrutura: aspectos relacionados a recursos físicos, ambientais, quantidade e qualificação dos profissionais, materiais e financeiros;
- (II) Performance: precisão ou probabilidade dos rastreadores em detectar ou não EAMs;
- (III) Processos: avaliação dos cuidados prestados ao usuário;
- (IV) Resultados: intervenções clínicas e desfechos dos cuidados prestados ao usuário.

Os indicadores permitirão identificar fatores associados a ocorrência de EAMs, como perfil de prescrição e uso de medicamentos (e.g., medicamentos inapropriados para pessoas idosas), além de possibilitar a ponderação do risco *versus* benefício do medicamento, a avaliação e o monitoramento de processos, protocolos e diretrizes terapêuticas^{14,17,59}.

Quando os rastreadores são identificados em prontuários enquanto o usuário ainda está no serviço de saúde, eles permitem a condução de intervenções ou o monitoramento dos EAMs, visando prevenir e resolver problemas relacionados à segurança medicamentosa. Sugestões de possíveis intervenções para evitar, manejar, resolver e monitorar EAMs são fornecidas na Tabela 3.

Quanto aos aspectos financeiros, a implementação de rastreadores é considerada de baixa tecnologia, pois utiliza gatilhos presentes na rotina do serviço⁴⁰.

Um estudo realizado em 2017, em uma unidade de tratamento intensivo brasileira, avaliou a viabilidade da utilização de rastreadores para a detecção RAMs⁴⁰. A aplicação desses rastreadores permitiu estimar os custos ambulatoriais (US\$1.810,50) e hospitalares (US\$5.698,84) por usuário que apresentou RAM⁴⁰. O impacto dos rastreadores na redução de custos ainda não foi explorado, mas eles promovem o uso apropriado de medicamentos e a redução de EAMs, fatores que implicam em menores custos e melhores desfechos clínicos^{60,61}.

A aplicação dos rastreadores contribui para a avaliação e o monitoramento de processos e promovem a prática interprofissional, resultando em uma melhoria no processo de cuidado^{60,61}. Assim, a aplicação de rastreadores em serviços de saúde fortalece a retroalimentação do ciclo da AF, desde a elaboração de protocolos de seleção até a dispensação do medicamento.

Considerações finais

As ferramentas de rastreio podem ser úteis na detecção, manejo e prevenção de EAMs. São consideradas de baixo custo e baixa tecnologia de implementação devido à sua agilidade e flexibilidade em relação ao perfil de usuários atendidos, à disponibilidade da equipe multiprofissional, aos recursos do serviço e à prevalência de EAMs.

Com base nos indicadores de estrutura, performance, processos e resultados, os serviços podem elaborar e atualizar protocolos para monitorar e reduzir EAMs com o uso de rastreadores. Portanto, o mapa conceitual e o protocolo assistencial apresentados podem

apoiar profissionais, gestores e tomadores de decisão, auxiliando na adoção de ações para promoção da segurança do paciente, gestão da qualidade e farmacovigilância, além de retroalimentar o ciclo da AF.

Fontes de financiamento

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP [processos 2022/14307-0 e 2023/03911-6]. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Colaboradores

GS participou da concepção, análise e interpretação dos dados e redação do artigo. MF participou da concepção, análise e interpretação dos dados e revisão crítica do artigo. PCM participou da concepção, análise e interpretação dos dados e redação e revisão crítica do artigo. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todas as informações do trabalho, garantindo exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Declaração de conflitos de interesse

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Tabela 3. Potenciais intervenções da equipe de saúde a serem realizadas após a triagem dos rastreadores no prontuário.

Tipo da intervenção	Descrição da intervenção	Exemplo prático
Evitar	Ao identificar a prescrição de algum medicamento que seu uso possa a vir causar EAM no paciente, pode-se sugerir um medicamento mais seguro (equivalente farmacoterapêutico) ^{50,69-72} .	Prescrição de laxantes concomitantemente a administração de opioides para evitar constipação induzida por opioides ⁵⁷ .
Manejar	Quando o risco (EAM) superar o benefício (efeito terapêutico), sugerir a prescrição de medicamentos para manejar o EAM ^{50,69-72} .	Administração de anti-histamínicos previamente à administração de antimicrobianos para manejar erupções cutâneas ⁷³ .
Resolver	Descontinuação ou substituição do medicamento associado ao EAM, alteração da via de administração, ajuste da dose ou posologia do medicamento ^{50,69-72} .	Substituição de antidepressivos tricíclicos (e.g., amitriptilina) por inibidores seletivos da recaptação da serotonina (e.g., sertralina) em pessoas idosas, devido ao risco de efeitos anticolinérgicos (e.g., constipação) e sedativos ⁶³ .
Monitoramento (não intervenção)	Monitoramento contínuo dos parâmetros clínicos e alterações fisiológicas associadas ao EAM ^{50,69-72} .	Monitoramento de eletrólitos (sódio e potássio) durante o uso de diuréticos ⁷³ .

EAM: evento adverso a medicamento.

Referências

1. Donaldson LJ, Kelley ET, Dhingra-Kumar NE, et al. Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge. *The Lancet*. 2017;389(10080):1680-1681. doi:10.1016/S0140-6736(17)31047-4
2. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA No 3.916, DE 30 DE OUTUBRO DE 1998. *Diário Oficial da União*. Published online 1998.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução No 338, de 06 de maio de 2004. *Ministério da Saúde*. Published online 2004.
4. Oliveira LCF, Assis MMA, Barboni AR. Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde: da Política Nacional de Medicamentos à Atenção Básica à Saúde. *Cien Saude Colet*. 2010;15(suppl 3):3561-3567. doi:10.1590/S1413-81232010000900031
5. Varallo FR, Forgerini M, Herdeiro MT, et al. Harmonization of Pharmacovigilance Regulation in Brazil: Opportunities to Improve Risk Communication. *Clin Ther*. 2019;41(3):598-603. doi:10.1016/j.clinthera.2019.01.013
6. Rozenfeld S, Rangel ITM. A farmacovigilância. *Cad Saude Publica*. 1988;4(3):336-341. doi:10.1590/S0102-311X1988000300009
7. Elliott RA, Camacho E, Jankovic D, et al. Economic analysis of the prevalence and clinical and economic burden of medication error in England. *BMJ Qual Saf*. 2021;30(2):96-105. doi:10.1136/bmjqs-2019-010206
8. Schiavo G, Forgerini M, Lucchetta RC, et al. Cost of adverse drug events related to potentially inappropriate medication use: a systematic review. *Journal of the American Pharmacists Association*. Published online April 2022. doi:10.1016/j.japh.2022.04.008
9. García-Abeijon P, Costa C, Taracido M, et al. Factors Associated with Underreporting of Adverse Drug Reactions by Health Care Professionals: A Systematic Review Update. *Drug Saf*. 2023;46(7):625-636. doi:10.1007/s40264-023-01302-7
10. Varallo FR, Passos AC, Nadai TR, et al. Incidents reporting: barriers and strategies to promote safety culture. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2018;52(0). doi:10.1590/s1980-220x2017026403346
11. Varallo FR, Guimarães SOP, Abjaude SAR, et al. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2014;48(4):739-747. doi:10.1590/S0080-623420140000400023
12. Klein DO, Rennenberg RJMW, Koopmans RP, et al. A Systematic Review of Methods for Medical Record Analysis to Detect Adverse Events in Hospitalized Patients. *J Patient Saf*. 2021;17(8):e1234-e1240. doi:10.1097/PTS.0000000000000670
13. Meyer-Masseti C, Cheng CM, Schwappach DLB, et al. Systematic review of medication safety assessment methods. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2011;68(3):227-240. doi:10.2146/ajhp100019
14. Rozich JD. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(>3):194-200. doi:10.1136/qhc.12.3.194
15. Schiavo G, Forgerini M, Varallo FR, et al. Application of trigger tools for detecting adverse drug events in older people: A systematic review and meta-analysis. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2024;20(7). doi:10.1016/j.sapharm.2024.03.008
16. Toscano Guzmán MD, Galván Banqueri M, Otero MJ, et al. Development of a Trigger Tool to Identify Adverse Drug Events in Elderly Patients With Multimorbidity. *J Patient Saf*. 2021;17(6):e475-e482. doi:10.1097/PTS.0000000000000389
17. Griffin F, Resar R. *IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events*. Second. (IHI Innovation Series white paper, ed.). Institute for Healthcare Improvement; 2009.
18. Adler L, Yi D, Li M, et al. Impact of Inpatient Harms on Hospital Finances and Patient Clinical Outcomes. *J Patient Saf*. 2018;14(2):67-73. doi:10.1097/PTS.0000000000000171
19. Jick H. Drugs — Remarkably Nontoxic. *New England Journal of Medicine*. 1974;291(16):824-828. doi:10.1056/NEJM197410172911605
20. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA*. 1991;266(20):2847-2851.
21. Hibbert PD, Molloy CJ, Hooper TD, et al. The application of the Global Trigger Tool: a systematic review. *International Journal for Quality in Health Care*. Published online September 24, 2016. doi:10.1093/intqhc/mzw115
22. Musy SN, Ausserhofer D, Schwendimann R, et al. Trigger Tool–Based Automated Adverse Event Detection in Electronic Health Records: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2018;20(5):e198. doi:10.2196/jmir.9901
23. Eggenschwiler LC, Rutjes AWS, Musy SN, et al. Variation in detected adverse events using trigger tools: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(9):e0273800. doi:10.1371/journal.pone.0273800
24. Davis J, Harrington N, Bittner Fagan H, et al. The Accuracy of Trigger Tools to Detect Preventable Adverse Events in Primary Care: A Systematic Review. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2018;31(1):113-125. doi:10.3122/jabfm.2018.01.170247
25. Wu S, Yin Q, Wu L, et al. Establishing a trigger tool based on global trigger tools to identify adverse drug events in obstetric inpatients in China. *BMC Health Serv Res*. 2024;24(1):72. doi:10.1186/s12913-023-10449-z
26. Lip A, Stelfox HT, Au S. A mixed methods study to effectively utilize trigger tools in the ICU. *J Crit Care*. 2021;61:57-62. doi:10.1016/j.jcrc.2020.09.033
27. Singh R, McLean-Plunckett EA, Kee R, et al. Experience with a trigger tool for identifying adverse drug events among older adults in ambulatory primary care. *Qual Saf Health Care*. 2009;18(3):199-204. doi:10.1136/qshc.2007.024406

28. Raso J, Santos LMC, Reis DA, et al. Performance de trigger tools para triagem de potencial delirium hiperativo em pessoas idosas hospitalizados em departamento de emergência brasileiro. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*. 2022;13(4):874. doi:10.30968/rbfhss.2022.134.0874
29. Raso J, Santos LMC, Reis DA, et al. Hospitalizations of older people in an emergency department related to potential medication-induced hyperactive delirium: a cross-sectional study. *Int J Clin Pharm*. 2022;44(2):548-556. doi:10.1007/s11096-022-01378-8
30. Benzi JRL, Mastroianni PC. Analysis of extemporaneous oral liquid from commercially available drugs in hospital. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;52(3):517-525. doi:10.1590/s1984-82502016000300017
31. Benzi JRL, Mastroianni PC. Adequações posológicas – os riscos de seu uso à segurança do paciente. *Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy*. 2019;29:331-331.
32. Mastroianni PC, Forgerini M. Drug administration adjustments for elderly patients with dysphagia: A case report. *Dement Neuropsychol*. 2018;12(1):97-100. doi:10.1590/1980-57642018dn12-010015
33. Santana GF, Toma MM, Nadai TR, et al. Adverse drug events related to extemporaneous compounding medicines. *Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy*. 2023;33(2).
34. Toma MM, Freitas Santana G, Nadai TR, et al. Extemporaneous Compounding: A Possible Trigger Tool to Detect Potential Health Incidents. *Curr Drug Saf*. 2022;17(3):183-192. doi:10.2174/1574886316666211014155946
35. Varallo FR, Dagli-Hernandez C, Pagotto C, et al. Confounding Variables and the Performance of Triggers in Detecting Unreported Adverse Drug Reactions. *Clin Ther*. 2017;39(4):686-696. doi:10.1016/j.clinthera.2016.11.005
36. Mastroianni PC, Vieira MB, Forgerini M, et al. Serum potassium level used as trigger doubled the detection of adverse drug events when compared with calcium polystyrene sulfonate trigger: a cross-sectional study. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*. 2021;42. doi:10.4322/2179-443X.07241/12Serum
37. Varallo FR, Lucchetta RC, Forgerini M, et al. What would be a trigger tool with better performance for detecting drug-induced hyperkalemia? *Sao Paulo Medical Journal*. 2019;137(4):386-387. doi:10.1590/1516-3180.2019.0081050719
38. Varallo FR, Trombotto V, Lucchetta RC, et al. Efficacy and safety of the pharmacotherapy used in the management of hyperkalemia: a systematic review. *Pharm Pract (Granada)*. 2019;17(1):1361. doi:10.18549/PharmPract.2019.1.1361
39. Schiavo G, Forgerini M, Varallo FR, et al. Performance of triggers in detecting hospitalizations related to drug-induced respiratory disorders in older adults: A pilot cross-sectional study. *Clinics*. 2024;79. doi:10.1016/j.clinsp.2024.100449
40. Almeida SM, Romualdo A, Abreu Ferraresi A, et al. Use of a trigger tool to detect adverse drug reactions in an emergency department. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):71. doi:10.1186/s40360-017-0177-y
41. Mouton JP, Fortuin-de Smidt MC, Jobanputra N, et al. Serious adverse drug reactions at two children's hospitals in South Africa. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):3. doi:10.1186/s12887-019-1892-x
42. Menat U, Desai C, Panchal J, et al. An evaluation of trigger tool method for adverse drug reaction monitoring at a tertiary care teaching hospital. *Perspect Clin Res*. 2021;12(1):33. doi:10.4103/picr.PICR_30_19
43. Sevilla-Sanchez D, Molist-Brunet N, Amblàs-Novellas J, et al. Adverse drug events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(1):79-89. doi:10.1007/s00228-016-2136-8
44. Boer M, Kiewiet JJS, Boeker EB, et al. A targeted method for standardized assessment of adverse drug events in surgical patients. *J Eval Clin Pract*. 2013;19(6):1073-1082. doi:10.1111/jep.12033
45. Mouton JP, Njuguna C, Kramer N, et al. Adverse Drug Reactions Causing Admission to Medical Wards. *Medicine*. 2016;95(19):e3437. doi:10.1097/MD.0000000000003437
46. Nielsen TRH, Honoré PH, Rasmussen M, et al. Clinical Effects of a Pharmacist Intervention in Acute Wards – A Randomized Controlled Trial. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;121(4):325-333. doi:10.1111/bcpt.12802
47. Lim D, Melucci J, Rizer MK, et al. Detection of adverse drug events using an electronic trigger tool. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2016;73(17_Supplement_4):S112-S120. doi:10.2146/ajhp150481
48. Karpov A, Parceró C, Mok CPY, et al. Performance of trigger tools in identifying adverse drug events in emergency department patients: a validation study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(4):1048-1057. doi:10.1111/bcp.13032
49. Silva MDG, Martins MAP, Viana LG, et al. Evaluation of accuracy of IHI Trigger Tool in identifying adverse drug events: a prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2252-2259. doi:10.1111/bcp.13665
50. Lee S, Yu YM, Han E, et al. Effect of Pharmacist-Led Intervention in Elderly Patients through a Comprehensive Medication Reconciliation: A Randomized Clinical Trial. *Yonsei Med J*. 2023;64(5):336. doi:10.3349/ymj.2022.0620
51. Varallo FR, Mastroianni PC. *Farmacovigilância Para Promoção Do Uso Correto de Medicamentos*. (Varallo FR, Mastroianni PC, eds.). Artmed; 2013.
52. World Health Organization. *The Importance of Pharmacovigilance*. Vol 1. 1st ed. (World Health Organization, ed.). World Health Organization; 2002.
53. Varallo FR, Planeta CS, Herdeiro MT, Mastroianni PC. Imputation of adverse drug reactions: Causality assessment in hospitals. Oiso N, ed. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171470. doi:10.1371/journal.pone.0171470

54. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC No 406, de 22 de julho de 2020. *Diário Oficial da União*. Published online 2020.
55. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors. 2021. Accessed March 31, 2021. <https://www.nccmerp.org/types-medication-errors>
56. Otero MJ, Schmitt E. Clarifying Terminology for Adverse Drug Events. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):77. doi:10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00016
57. Zerah L, Henrard S, Thevelin S, et al. Performance of a trigger tool for detecting drug-related hospital admissions in older people: analysis from the OPERAM trial. *Age Ageing.* 2022;51(1). doi:10.1093/ageing/afab196
58. Melgarejo CRV, Mastroianni PC, Varallo FR. *Promoção Da Cultura de Notificação de Incidentes Em Saúde*. Editora UNESP; 2019. doi:10.7476/9788595463370
59. Veroneze C, Maluf EMCP, Giordani F. Uso de rastreadores para a identificação de eventos adversos a medicamentos. *Cogitare Enfermagem.* 2017;22(2):e45632.
60. Mucherino S, Casula M, Galimberti F, et al. The Effectiveness of Interventions to Evaluate and Reduce Healthcare Costs of Potentially Inappropriate Prescriptions among the Older Adults: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(11):6724. doi:10.3390/ijerph19116724
61. Taheri Moghadam S, Sadoughi F, Velayati F, et al. The effects of clinical decision support system for prescribing medication on patient outcomes and physician practice performance: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021;21(1):98. doi:10.1186/s12911-020-01376-8
62. Thevelin S, Spinewine A, Beuscart J, et al. Development of a standardized chart review method to identify drug-related hospital admissions in older people. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(11):2600-2614. doi:10.1111/bcp.13716
63. Schiavo G, Forgerini M, Lucchetta RC, et al. A comprehensive look at explicit screening tools for potentially inappropriate medication: A systematic scoping review. *Australas J Ageing.* 2022;41(3):357-382. doi:10.1111/ajag.13046
64. Shu Y, He X, Wu P, et al. Gastrointestinal adverse events associated with semaglutide: A pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system. *Front Public Health.* 2022;10. doi:10.3389/fpubh.2022.996179
65. Li JX, Cummins CL. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(9):540-557. doi:10.1038/s41574-022-00683-6
66. Mathioudakis N, Everett E, Golden SH. Prevention and Management of Insulin-Associated Hypoglycemia in Hospitalized Patients. *Endocrine Practice.* 2016;22(8):959-969. doi:10.4158/EP151119.OR
67. Garcia JFB, Aun MV, Motta AA, et al. Algorithm to guide re-exposure to penicillin in allergic pregnant women with syphilis: Efficacy and safety. *World Allergy Organization Journal.* 2021;14(6):100549. doi:10.1016/j.waojou.2021.100549
68. Ben-Noun L (Louba). Drug-Induced Respiratory Disorders. *Drug Saf.* 2000;23(2):143-164. doi:10.2165/00002018-200023020-00005
69. Daliri S, Boujarfi S, el Mokaddam A, et al. Medication-related interventions delivered both in hospital and following discharge: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Qual Saf.* 2021;30(2):146-156. doi:10.1136/bmjqs-2020-010927
70. Gillespie U, Alassaad A, Hammarlund-Udenaes M, et al. Effects of Pharmacists' Interventions on Appropriateness of Prescribing and Evaluation of the Instruments' (MAI, STOPP and STARTs') Ability to Predict Hospitalization—Analyses from a Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2013;8(5):e62401. doi:10.1371/journal.pone.0062401
71. Ali S, Salahudeen MS, Bereznicki LRE, et al. Pharmacist-led interventions to reduce adverse drug events in older people living in residential aged care facilities: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(10):3672-3689. doi:10.1111/bcp.14824
72. Forgerini M, Lucchetta RC, Oliveira FM, et al. Impact of pharmacist intervention in patients with Alzheimer's disease. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2022;58. doi:10.1590/s2175-97902022e19876
73. Mcdowell SE, Thomas SK, Coleman JJ, et al. A practical guide to monitoring for adverse drug reactions during antihypertensive drug therapy. *J R Soc Med.* 2013;106(3):87-119. doi:10.1258/jrsm.2012.120137