

## Otimizando a detecção de reação adversa a medicamentos com a informatização do *Trigger Tool*

Optimizing adverse drug reaction detection with *Trigger Tool* informatization

Optimización de la detección de reacciones adversas a medicamentos con la informatización de *Trigger Tool*

Cássio Alexandre Oliveira Rodrigues<sup>1</sup>, Haline Tereza Matias de Lima Costa<sup>2</sup>, Edineide da Costa Pereira Fulco<sup>2</sup>, Rand Randall Martins<sup>3</sup>

### RESUMO

**Descritores:** Farmacovigilância; Informática em Saúde; Segurança do Paciente

**Objetivo:** Avaliar os impactos que a informatização dos gatilhos utilizados no processo de investigação ativa de reação adversa a medicamentos (RAM) promoveu a um serviço de farmacovigilância. **Metodologia:** Estudo observacional e retrospectivo com dados de dispensação de medicamentos classificados como “gatilhos” em prontuário eletrônico, cujo sistema informatizado de informação em saúde (SIS) gerou relatórios contendo dados do paciente e do medicamento para ele dispensado, eliminando a etapa manual de investigação. **Resultado:** Houve um aumento de 48,5% na média mensal de detecção e notificação de RAM na instituição quando comparado aos períodos anteriores a informatização, assim como houve redução do tempo empregado para a execução do processo de trabalho. **Conclusão:** Os resultados evidenciam a relevância que os SIS podem conferir aos serviços de farmacovigilância, permitindo melhorar a acurácia da metodologia ativa de detecção de RAM, reduzir o tempo para execução do processo de trabalho e otimizar a logística de trabalho.

### ABSTRACT

**Keywords** Pharma-covigilance; Health In-formatics; Patient Safety

**Objective:** To evaluate the impacts that the informatization of the triggers used in the active investigation process of adverse drug reaction (ADR) promoted to a pharmacovigilance service. **Methodology:** Observational and retrospective study with dispensing data of drugs classified as "triggers" in electronic medical records, who has computerized health information system (HIS) generated reports containing data from the patient and the drug dispensed to him, eliminating the manual investigation step. **Results:** There was a 48.5% increase in the monthly average of ADR identification and reporting in the institution when compared to the periods before informatization. This increase, however, occurred without requiring an increase in human resources, as well as a reduction in the time used for the execution of the process. **Conclusion:** The results show the relevance that HIS can confer to pharmacovigilance services, allowing to improve the accuracy of the active ADR detection methodology, reduce the time for execution of the work process, and optimize work logistics.

### RESUMEN

**Descriptores** Farmaco-vigilancia; Informa-tica en Salud; Seguridad del Paciente;

**Objetivo:** Evaluar los impactos que la informatización de los disparadores utilizados en el proceso de investigación activa de reacciones adversas a medicamentos (RAM) promovió a un servicio de farmacovigilancia. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional y retrospectivo con datos procedentes de la dispensación de medicamentos clasificados como "disparadores" en las fichas médicas electrónicas, donde el sistema informatizado de información sanitaria (SIS) generaba informes con datos del paciente y del medicamento que se le dispensaba, eliminando la fase manual de la investigación. **Resultado:** Se produjo un aumento del 48,5% en la media mensual de identificación y notificación de RAM en la institución en comparación con los períodos anteriores a la informatización. **Conclusión:** Los resultados muestran la relevancia que el SIS puede conferir a los servicios de farmacovigilancia, permitiendo mejorar la precisión de la metodología de detección activas de RAM, reducir el tiempo de ejecución del proceso de trabajo y optimizar la logística de trabajo.

<sup>1</sup> Farmacêutico, Departamento de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, Natal (RN), Brasil.

<sup>2</sup> Farmacêutico, Hospital da Unimed, Natal (RN), Brasil.

<sup>3</sup> Professor Titular do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, Natal (RN), Brasil.

## INTRODUÇÃO

Para a completa efetivação da política de segurança do paciente é salutar que se identifique e mensure Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) nos serviços de saúde, uma vez que implica em desfechos negativos aos enfermos e indivíduos envolvidos no seu cuidado e acarreta custos financeiros adicionais para o seu manejo clínico<sup>(1-2)</sup>. Os EAM são eventualidades que comumente estão relacionadas ao processo da assistência à saúde e, de certa forma, são possíveis de prevenção. Nesse contexto temos as Reações Adversas a Medicamentos (RAM) que se difere do primeiro devido sua relação intrínseca ao medicamento e, conseqüentemente, não ser possível prever seus desfechos no paciente. Entretanto, a identificação e notificação desses eventos são igualmente importantes, sobretudo para solucionar problemas clínicos relacionados às RAM que costumam serem subestimadas e inadequadamente tratadas.

As RAM são normalmente identificadas através de notificação espontânea pelos profissionais aos serviços de farmacovigilância, mas essa sistemática é pouco efetiva e tem baixa acurácia frente aos métodos ativos de investigação, resultando em subnotificação e subestimando o problema<sup>(3-5)</sup>. Todavia, a adoção de metodologia ativa de investigação configura-se em melhor acurácia e efetividade para a identificação da reação, destacando-se o uso da ferramenta *Global Trigger Tool* (GTT)<sup>(3-4)</sup>, estratégia que identifica gatilhos em prontuário sugestivos de uma potencial RAM, iniciando-se então o processo de investigação.

Apesar da importância da farmacovigilância para a assistência à saúde e das vantagens do método ativo de detecção de RAM, sobretudo com o uso do *trigger tool*, poucos serviços de saúde a inserem em sua rotina devido ao desprendimento de recursos humanos – necessidade de adequado número de profissionais operacionalizando o processo – e logísticos – o tempo é o principal fator logístico – necessários para sua plena execução<sup>(6)</sup>. Porém, com a concretização cada vez maior de Sistemas Informatizados de Informação em Saúde (SIS) nos mais diversos serviços, principalmente os hospitalares, estratégias que buscam a informatização do processo mostra ser uma alternativa viável para contornar as limitações do processo não informatizado<sup>(7)</sup> que pode contribuir para melhorar aspectos organizacionais do trabalho em farmacovigilância. Alguns resultados vêm evidenciando benefícios promissores<sup>(8-10)</sup>.

Diante do contexto apresentado, decidimos avaliar os desfechos relativos a identificação e notificação de RAM após a adoção de uma sistemática informatizada na rotina de farmacovigilância em um hospital privado de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.

## METODOLOGIA

### Desenho do estudo e população

Estudo observacional e retrospectivo sobre detecção de RAM em pacientes hospitalizados através de diferentes protocolos de investigação e após implementação de um serviço de farmácia clínica. O estudo foi realizado em um hospital privado de clínica geral que no período contava com 108 leitos de internação, sendo 30 deles destinados a terapia intensiva, além de serviço de hemodinâmica, tomografia, endoscopia, maternidade e centro obstétrico. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa sob número CAAE 29834320.4.0000.5292. Incluímos todos os dados de notificação de RAM na instituição.

### Coleta dos dados

Coletamos os dados em junho-2020 referentes ao período de janeiro-2018 a junho-2019 através de um relatório estatístico com informações sobre notificação de RAM que foi extraído do Smart (Pixon), SIS utilizado na instituição, que foram caracterizados quanto a informações sociodemográficas (idade, sexo, unidade de internação, número de notificações de RAM) e clínicas (número de pacientes com notificação, sistemas orgânicos afetados, causalidade). Adotamos a definição de RAM da Organização Mundial da Saúde, que a define como sendo um efeito nocivo e indesejável, embora não intencional, que surge após a administração de um medicamento em sua dose terapêutica, profilática ou diagnóstica habitual<sup>(11)</sup>.

### Implantação do serviço de farmácia clínica

A implementação do processo de busca ativa de RAM passou inicialmente pela estruturação e implementação do serviço de farmácia clínica, fazendo-se a contratação de profissional qualificado para atuar em unidade de terapia intensiva (UTI) adulto, seguido de definição das atribuições de cada profissional e elaboração das instruções de trabalho padronizando a rotina. O serviço passou a contar com farmacêutico presente na UTI adulto, pediátrica e neonatal, além da enfermaria de pediatria. Estes profissionais foram atribuídos com serviços clínicos nestas unidades, assim como investigavam casos suspeitos de RAM em prontuário físico ou eletrônico aplicando a ferramenta *trigger tool*. Os farmacêuticos do turno noturno foram atribuídos com a rotina de farmacovigilância nas enfermarias da clínica médica, cirúrgica e obstetrícia aplicando a mesma metodologia. Todas as notificações e intervenções foram registradas em formulários internos e anexados ao prontuário do paciente.

### Protocolos de investigação de reações adversas a medicamentos

As investigações e notificações de RAM foram realizadas por meio de três estratégias distintas e consecutivas: notificação espontânea (NE), investigação ativa em

prontuário físico/eletrônico utilizando a ferramenta *trigger tool* (GTT) e informatização da etapa GTT (GTT<sub>i</sub>). A lista de gatilhos foi elaborada baseada na relação do *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) adaptada à realidade do serviço (tabela 1). A escolhemos para construção de nossos rastreadores devido a facilidade e praticidade de aplicação.

(1) Notificação Espontânea (NE): os profissionais de saúde foram continuamente estimulados a notificarem todo e qualquer caso suspeito de reação adversa/eventos adversos em sistema de notificação próprio da instituição a partir de trabalho contínuo do núcleo de segurança do paciente da instituição. Nesse sistema os profissionais preenchiam informações sobre identificação do paciente, descrição da reação e medidas adotadas para resolução do desfecho.

(2) Investigação ativa (GTT): na rotina de farmacovigilância pré-estabelecida as prescrições e prontuários de todos os pacientes internados cobertos pelo serviço clínico e de farmacovigilância foram analisados pelos farmacêuticos aplicando a metodologia *trigger tool*. Os casos suspeitos foram investigados e, quando existente a causalidade, submetidos à avaliação através do algoritmo de Naranjo<sup>(12)</sup> notificados em prontuário eletrônico e anexados ao prontuário físico do paciente. A notificação também foi procedida no sistema de vigilância da instituição. Utilizamos o algoritmo de Naranjo em decorrência de ser o mais consolidado e extensamente utilizado no campo da farmacovigilância em serviços de saúde, além da simplicidade e facilidade de aplicação<sup>(13-15)</sup>.

(3) Informatização da etapa GTT (GTT<sub>i</sub>): essa etapa consistiu na construção de um relatório informatizado com dados de dispensação de medicamentos gatilhos com o apoio da equipe de tecnologia da informação. Um banco de dados passou a ser alimentado a partir da dispensação desses medicamentos que passou a gerar relatórios contendo informações dos pacientes e do medicamento para ele dispensado. Rotineiramente, dentro de um tempo pré-estabelecido, o relatório era extraído do SIS e a investigação então priorizada aos pacientes listados nesse relatório. Quando identificado uma RAM, aplicou-se o mesmo processo da etapa anterior.

Para efeitos de melhor compreensão, o(s) termo(s) *rastreador(es)* e *gatilho(s)* serão utilizados como sinônimos neste artigo e são referentes a ferramenta GTT.

### Análise estatística

A amostra foi obtida por conveniência a partir de dados extraídos dos relatórios do Smart (Pixon). Na análise estatística descritiva, que descreveu as características dos pacientes, medicamentos e reações adversas foi utilizado o Office 365 (Microsoft). Os dados foram apresentados em média e desvio padrão ou frequências rela-

tivas ou absolutas quando apropriado. Para avaliar a diferença entre as médias mensais de notificações de RAM entre os protocolos de identificação, utilizou-se a análise de variância seguido de pós teste de Bonferroni ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADO

O período de NE se manteve durante 6 meses (janeiro a junho de 2018), enquanto a etapa GTT foi executada por 4 meses (julho a outubro de 2018) e foi posteriormente adequada para GTT<sub>i</sub> até o término de nosso estudo (novembro de 2018 a junho de 2019).

No total 2.696 pacientes foram acompanhados pelo serviço de farmácia clínica nas unidades de internação com 107 notificações de suspeita de RAM para 97 enfermos, representando 3,59% da população acompanhada e uma taxa de 39,7 casos detectados por 1.000 pacientes internados. A média de idade dos pacientes com casos notificados foi de  $44,3 \pm 29,1$  anos com predominância do sexo feminino (62,3%). A unidade de obstetria e pediatria (54,2%), as unidades de cuidados intensivo adulto (17,8%) e a clínica médica e cirúrgica (15,9%) foram os serviços com maior percentual de notificação de suspeita de RAM. A nível de sistema orgânico, as reações mais frequentes foram as cutâneas, com 28,0% de todos os casos relatados, seguido das reações no trato gastrointestinal (TGI) e sistema nervoso central (SNC), com 20,6% e 14,0% dos casos respectivamente (Tabela 2). A avaliação da causalidade mostrou predomínio de RAM prováveis (62,6%) (Tabela 2).

Não houve grandes alterações nas características das reações adversas detectadas no período, sendo as reações cutâneas, *rash* e urticária, as mais incidentes durante todo o período (tabela 3). Ademais, no período GTT<sub>i</sub> detectamos uma maior variabilidade de reações em relação aos períodos anteriores, devido a maior capacidade de detecção de RAM.

A figura 1 mostra a ocorrência de notificações de RAM nos três períodos de análise. Percebe-se que a notificação espontânea possui uma baixa capacidade de identificar novas RAM, apenas quatro em um período de seis meses (média de  $0,6 \pm 0,8$  notificações mensais). A implementação da investigação ativa em prontuários utilizando a metodologia *trigger tool* a partir da estruturação do serviço clínico de farmácia significou um expressivo aumento na capacidade de detecção com uma média mensal de  $6,8 \pm 1,0$  notificações ( $p < 0,001$ ). Contudo, no período GTT<sub>i</sub> houve aumento de 48,5% na média de notificações mensais ( $10,1 \pm 2,6$ ) comparado ao

**Tabela 1:** Rastreadores utilizados para a investigação ativa de RAM.

Rastreadores (gatilhos)	Observações
<b>Uso de antídotos</b>	
Naloxona	Reversão dos efeitos farmacológicos por opioides.
Flumazenil	Reversão dos efeitos farmacológicos por BZD.
<b>Uso de anti-histamínicos</b>	
Difenidramina	
Fexofenadina	
Hidroxizina	Reversão de reações alérgicas ao uso de fármacos, anafilaxia, etc.
Prometazina	
<b>Uso de corticosteroides</b>	
Hidrocortisona	
Metilprednisolona	Reversão de reações alérgicas ao uso de fármacos, anafilaxia, etc.
<b>Uso de glicose</b>	
Glicose 50%	Reversão de quadros hipoglicêmicos decorrentes de insulino terapia ou hipoglicemiantes orais.
<b>Uso de agentes adrenérgicos</b>	
Epinefrina	Reversão de quadros graves de alergia com anafilaxia, PCR, etc.
<b>Uso de antieméticos</b>	
Droperidol	
Metoclopramida (uso único)	Reversão de quadros de náuseas e vômitos.
Ondansetrona (uso único)	
<b>Uso de antibióticos</b>	
Vancomicina (por via oral)	Tratamento de diarreias por infecção por <i>Clostridium difficile</i> por uso prolongado de antibióticos.

BZD – Benzodiazepínico; PCR – Parada Cardiorrespiratória.

**Tabela 2:** Caracterização do estudo.

Características (n = 2.696)	Valores	
Idade dos pacientes (m, dp)	44,3	29,0
Sexo feminino (n, %)	1.681	62,3
Notificações de RAM (n)	107	39,7 <sup>a</sup>
Pacientes com notificação (n, %)	97	3,59
Unidades de internação (n, %)		
Unidade de obstetrícia e pediatria	58	54,2
Unidade de terapia intensiva adulto	19	17,8
Clínica médica e cirúrgica	17	15,9
Pronto Atendimento Adulto	06	5,6
UTI Neonatal	05	4,6
UTI Pediátrica	02	1,9
Sistemas orgânicos afetados (n, %)		
Cutâneo	30	28,0
TGI	22	20,6
SNC	15	14,0
Cardiovascular	09	8,4
Outros	31	29,0
Causalidade das RAM (n, %)		
Duvidosa	03	2,80
Possível	34	31,8
Provável	67	62,6
Definida	03	2,80

m – média; dp – Desvio Padrão; a – Número de RAM detectadas por 1.000 pacientes internados.

período antecessor ( $p < 0,001$ ), evidenciando que a adoção de ferramentas informatizadas neste processo de trabalho impactou significativamente na detecção e notificação de reações adversas a medicamentos.

Os resultados corroboram os estudos que afirmam que a notificação espontânea é responsável por causar subnotificação. Todavia, esse problema foi superado a partir da estruturação do serviço de farmácia clínica e execução da busca ativa de RAM por farmacêuticos utilizando a metodologia *trigger tool*. Ademais, a informatização de parte do processo de trabalho na rotina de farmacovigilância em GTT<sup>i</sup> promoveu aumento substancial na detecção e notificação de RAM em relação aos períodos anteriores, uma vez que a ferramenta informatizada conferiu maior sensibilidade na detecção de potenciais reações adversas que melhor direcionou a busca ativa e resultou em otimização na logística desta rotina.

Metodologias de busca ativa às reações adversas a medicamentos são tecnicamente superiores à notificação espontânea por apresentarem melhor acurácia e superarem o problema da subnotificação<sup>(3-5)</sup> e o uso de *trigger tool* consiste numa estratégia ativa de investigação cujos resultados são exitosos<sup>(3-4)</sup>, porém apresenta o problema do custo operacional desfavorável por demandar tempo e recurso humano.

Considerando a limitação apresentada num contexto em que profissionais qualificados são escassos e o tempo

## DISCUSSÃO

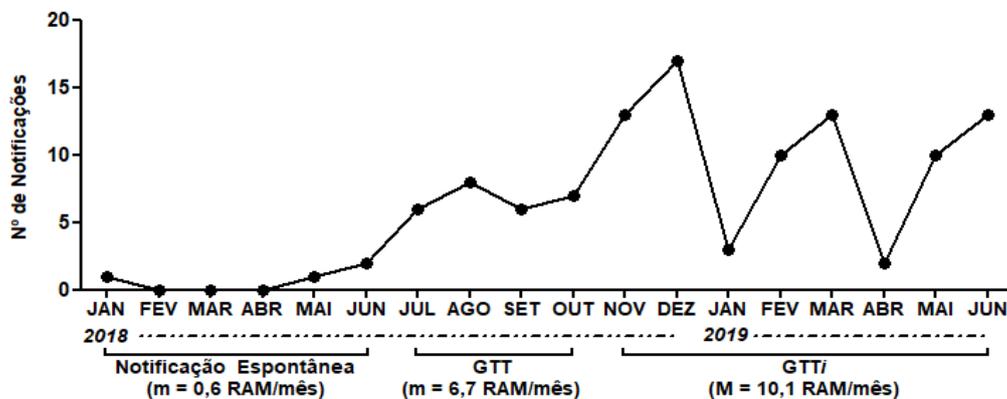
**Tabela 3:** Caracterização das RAM identificadas nos três períodos de análise.

Notificação espontânea (%)		GTT (%)		GTTi (%)	
Rash cutâneo	50,00	Urticárias	18,52	Rash	17,28
Elev. de TGO/TGP	25,00	Rash	7,41	Diarreia	11,11
Hipotensão	25,00	Rigidez torácica	7,41	Edema palpebral	11,11
		Elev. de TGO/TGP	7,41	Urticária	8,64
		Taquiarritmia	7,41	Distúrbio psicomotor	7,41
		Hipotensão	7,41	Rebaix. do sensorio	4,94
		Hipocalcemia	7,41	Êmese/náusea	4,94
		Outras reações <sup>a</sup>	37,02	Outras reações <sup>b</sup>	34,57

Dist. – Distúrbio; Elev. – Elevação; Rebaix. – Rebaixamento.

a – Bexigoma; Dispneia; Diarreia; Distúrbio psicomotor; Edema facial; Hiperemia cutânea; Hiperpigmentação facial; Hipertensão; Reação extrapiramidal; Rebaixamento do sensorio;

b – Ataxia; Bradirritmia; Broncoespasmo; Convulsão; Disgeusia; Distensão abdominal; Edema facial; Elevação da creatinina; Epigastralgia; Hematêmese; Hemorragia; Hipersecretividade; Hipoacusia auditiva; Hipoglicemia; Hipotensão; Miastenia; Plaquetopenia; Soluços; Sudorese; Xerostomia;



Fonte: Os autores, 2020.

**Figura 1.** Número de detecção e notificação de RAM

de trabalho está focado principalmente em logística de ressuprimento, a farmacovigilância fica em segundo plano, quando existente. É um problema presente mesmo em serviços com atividades mais voltadas aos serviços clínicos, sendo o tempo para execução um dos principais fatores limitantes. Diante destas dificuldades operacionais, considerar o uso de SIS para otimizar o processo pode ser uma alternativa viável. Esses sistemas coletam, organizam, processam, analisam e extraem dados para gerar informação de forma ágil, possuem grande capacidade de armazenamento de dados e contribuem na redução da carga de trabalho e otimização da gestão da informação por diminuir entraves relacionados ao processo manual<sup>(16)</sup>.

Em nossa experiência percebemos que a informatização desse processo conferiu redução substancial do tempo de execução do processo de trabalho de farmacovigilância e otimização do fluxo de trabalho resultando em aumento no número de notificações de RAM. Uma vez que no processo não informatizado a análise era realizada no prontuário e prescrição de todos os pacientes internados na UTI ou enfermaria, após informatização essa etapa foi ajustada e direcionada apenas aos

pacientes listados no relatório informatizado, melhorando a logística do processo mesmo sem aumento de recursos humanos. Isso foi importante pois em determinadas situações a identificação da RAM permitiu que resolvêssemos problemas clínicos adversos que estavam sendo tratadas inadequadamente, aumentando o tempo de internação e os custos hospitalares, o que acabou impactando positivamente para o pleno restabelecimento da saúde do paciente após a identificação do problema e intervenção farmacêutica.

Temos como limitação os registros insuficientes de dados nos meses de janeiro e abril de 2019, impactando na redução da média de notificação no período GTTi. Avaliamos algumas hipóteses para o baixo número de notificações nestes dois períodos: dificuldades institucionais e operacionais decorrentes de férias de farmacêuticos associadas a períodos de auditorias internas e externas, revisão e atualização das instruções de trabalho e treinamento de novos profissionais, assim como poucos casos de suspeitas de RAM podem ter sido identificadas nestes dois períodos. Esses fatores podem ter contribu-

ido para a redução do indicador nos dois meses supracitados uma vez que nos dois meses subsequentes os resultados voltaram à média do período.

Outra limitação é a ausência na homogeneidade no tempo de análise de cada período. Decidimos acrescentar mais dois meses de avaliação no período GTT<sup>i</sup> para verificar se os resultados se manteriam na média ou seguiria com tendência de redução decorrente dos resultados obtidos em janeiro e abril de 2019, sendo este período avaliado durante oito meses consecutivos. Apesar das limitações apontadas, contamos com um bom número de dados coletados trazendo consistência aos resultados deste trabalho. Ademais, apesar de termos utilizado apenas dados de dispensação de medicamentos, outras estratégias informatizadas que extraíam dados do prontuário eletrônico podem ser utilizadas igualmente para o mesmo propósito<sup>(6)</sup>, como dados de exames laboratoriais.

## CONCLUSÃO

Este trabalho evidencia a relevância que SIS conferem aos serviços de farmacovigilância, permitindo melhorar a acurácia da metodologia ativa e reduzir o tempo para execução do processo de trabalho, otimizando a logística sem demandar aumento de recursos humanos.

Identificar e computar dados de reação adversa a medicamentos é de suma importância nos serviços de saúde, principalmente para se analisar casos em que as RAM estão associadas ao desfecho clínico adverso no paciente e, no entanto, tratadas inadequadamente, aumentando custos financeiros e o tempo de hospitalização de forma desnecessária. Nesse contexto, a adoção de soluções informatizadas se mostrou crucial para otimizar o processo de trabalho e experimentarmos um aumento de 48,5% nos números de detecção e notificação de RAM. Considerando os nossos resultados, que as taxas de incidências de RAM variam de 5 a 10% e seu potencial de gravidade nos serviços de saúde<sup>(17)</sup>, o uso de recursos informatizados na rotina de farmacovigilância poderá beneficiar milhares de pacientes ao ano com detecções de reações adversas em tempo oportuno ou sua prevenção em contextos clínicos específicos. Portanto, os gestores devem ser situados de sua importância na assistência à saúde e apoiar, ao máximo, a informatização nos processos de saúde.

Portanto, instigamos aos serviços de saúde que desejam construir e implementar um serviço de farmacovigilância adotando estratégias de busca ativa com o uso da ferramenta *trigger tool*, que adotem o uso de recursos informatizados a fim de otimizar seus processos de trabalho. O uso de relatórios baseados em dados de dispensação de medicamentos gatilhos representa uma interessante ferramenta informatizada que ajuda a melhorar a logística de trabalho em um contexto de limitação de recursos humanos.

## AGRADECIMENTOS

Expressamos nossa gratidão às farmacêuticas Pryscila de Oliveira Sena, Sâmara de Paiva Leite, Fernanda Aquino da Silveira e Karla Cristiane de A. Dantas, por terem contribuído com a construção do serviço de farmacovigilância e prestado relevantes contribuições aos pacientes internados na instituição.

## REFERÊNCIAS

1. Jha A, Pronovost P. Toward a safer health care system: the critical need to improve measurement. *JAMA*. 2016;315(17):1831-2.
2. Agbabiaka TB, Lietz M, Mira JJ, Warner B. A literature-based economic evaluation of healthcare preventable adverse events in Europe. *Int J Qual Health Care*. 2017;29(1):9-18.
3. Agrizzi AL, Pereira LC, Figueira PHM. Non-voluntary detection method of adverse drug reactions in oncologic patients. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2013;4(1):6-11.
4. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse Drug Event Trigger Tool: A Practical Methodology For Measuring Medication Related Harm. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(3):194-200.
5. Cano FG, Rozenfeld S. Adverse Drug Events in Hospitals: A Systematic Review. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(3):S360-S372.
6. Mevik K, Hansen TE, Deilkas EC, Ringdal AM, Vonen B. Is a modified Global Trigger Tool method using automatic trigger identification valid when measuring adverse events? *Int J Qual Health Care*. 2019;31(7):535-540.
7. Musy SN, Ausserhofer D, Schwendimann R, Rothen HU, Jeitziner MM, Rutjes AW et al. Trigger tool-based automated adverse event detection in electronic health records: systematic review. *J Med Internet Res*. 2018;20(5):e198.
8. Stockwell DC, Kirkendall E, Muething SE, Kloppenborg E, Vinodrao H, Jacobs BR. Automated adverse event detection collaborative: electronic adverse event identification, classification, and corrective actions across academic pediatric institutions. *J Patient Saf*. 2013;9(4):203-10.
9. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, Leap L, Shea B, Rittemberg E, et al. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Inform Assoc*. 1998;5(3):305-14.
10. Lemon V, Stockwell DC. Automated detection of adverse events in children. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(6):1269-78.
11. World Health Organization. WHO. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. World Health Organization technical report series. 1972;498:1-25.

12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A Method For Estimating The Probability Of Adverse Drug Reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239–45.
13. Khan LM, Al-Harhi SE, Osman AM, Sattar MA, Ali AS. Dilemmas of the causality assessment tools in the diagnosis of adverse drug reactions. *Saudi Pharm J.* 2016;24(4):485-93.
14. Comfort S, Dorrell D, Meireis S, Fine J. MODifiedNaranjo Causality Scale for ICSRs (MONARCSi): A Decision Support Tool for Safety Scientists. *Drug Saf.* 2018;41(11):1073-1085.
15. Shukla AK, Jhaj R, Misra S, Ahmed SN, Nanda M, Chaudhary D. Agreement between WHO-UMC causality scale and the Naranjo algorithm for causality assessment of adverse drug reactions. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(9): 3303–3308.
16. Santos TO, Pereira LP, Silveira DT. Implementation of Health Information Systems: A Systematic Review. *Reciis – Rev Eletron Comun Inf Inov Saúde.* 2017;11(3):1–11.
17. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond).* 2016;16(5):481-485.